

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2017 (55) 1

R h e u m a t o l o g y S c i e n c e & P r a c t i c e

Учредители: Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»,
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Главный редактор

Е.Л. Насонов – д.м.н., профессор, академик РАН,
Москва, Россия

Заместитель главного редактора

В.И. Мазуров – д.м.н., профессор, академик РАН,
Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь

В.Н. Амирджанова – д.м.н., Москва, Россия

Научный редактор

Ю.А. Олюнин – д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

E.L. Nasonov – Academician of the Russian Academy of
Sciences, Professor, DM, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

V.I. Mazurov – Academician of the Russian Academy of
Sciences, Professor, DM, St. Petersburg, Russia

Executive secretary

V.N. Amirdzhanova – DM, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin – DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

З.С. Алекберова – д.м.н., профессор, Москва, Россия
Е.Н. Александрова – д.м.н., Москва, Россия
Л.И. Алексеева – д.м.н., Москва, Россия
Л.П. Ананьева – д.м.н., профессор, Москва, Россия
Р.М. Балабанова – д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.А. Баранов – д.м.н., профессор, Ярославль, Россия
Б.С. Белов – д.м.н., Москва, Россия
Е.А. Галушко – д.м.н., Москва, Россия
Л.Н. Денисов – д.м.н., Москва, Россия
Д.Е. Каратеев – д.м.н., Москва, Россия
Н.Н. Кузьмина – д.м.н., профессор, Москва, Россия
Ю.В. Муравьев – д.м.н., профессор, Москва, Россия
И.П. Никишина – к.м.н., Москва, Россия
Т.В. Попкова – д.м.н., Москва, Россия
Т.М. Решетняк – д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.В. Смирнов – д.м.н., Москва, Россия
Н.А. Шостак – д.м.н., профессор, Москва, Россия
Ш.Ф. Эрдес – д.м.н., профессор, Москва, Россия

Иностранные члены редколлегии:

Т. Бардин – профессор, Париж, Франция
Р.Ф. ван Волленховен – профессор, Стокгольм, Швеция
А. Гаспарян – профессор, Бирмингем, Великобритания
Н. Дамьянов – профессор, Белград, Сербия
М. Кутоло – профессор, Генуя, Италия
Дж.С. Смолен – профессор, Вена, Австрия
Е. Файст – ассистент профессора, Берлин, Германия
А.А. Ароян – к.м.н., Ереван, Армения
Ч.Т. Баймухамедов – д.м.н., Шымкент, Казахстан
Л.Г. Гроппа – д.м.н., профессор, Кишинев, Молдова
Н.И. Гусейнов – д.м.н., профессор, Баку, Азербайджан
Б.Г. Исаева – д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан
Е.Ю. Картвелишвили – д.м.н., профессор, Тбилиси, Грузия
О.В. Лобаченко – к.м.н., Бишкек, Кыргызстан
Н.А. Мартусевич – д.м.н., Минск, Беларусь
М.З. Ризамухамедова – д.м.н., профессор, Ташкент, Узбекистан
Ё.У. Саидов – д.м.н., Душанбе, Таджикистан
Г.А. Тогизбаев – д.м.н., Алматы, Казахстан

EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova – Professor, DM, Moscow, Russia
E.N. Aleksandrova – DM, Moscow, Russia
L.I. Alekseeva – DM, Moscow, Russia
L.P. Anan'eva – Professor, DM, Moscow, Russia
R.M. Balabanova – Professor, DM, Moscow, Russia
A.A. Baranov – Professor, DM, Yaroslavl, Russia
B.S. Belov – DM, Moscow, Russia
E.A. Galushko – DM, Moscow, Russia
L.N. Denisov – DM, Moscow, Russia
D.E. Karateev – DM, Moscow, Russia
N.N. Kuz'mina – Professor, DM, Moscow, Russia
Yu.V. Murav'ev – Professor, DM, Moscow, Russia
I.P. Nikishina – PhD, Moscow, Russia
T.V. Popkova – DM, Moscow, Russia
T.M. Reshetnyak – Professor, DM, Moscow, Russia
A.V. Smirnov – DM, Moscow, Russia
N.A. Shostak – Professor, DM, Moscow, Russia
Sh.F. Erdes – Professor, DM, Moscow, Russia

Foreign members of the Editorial Board:

T. Bardin – Professor of Medicine, Paris, France
R. van Vollenhoven – Professor of Medicine, Stockholm, Sweden
A. Gasparyan – Professor of Medicine, Birmingham, UK
N. Damianov – Professor of Medicine, Belgrade, Serbia
M. Cutolo – Professor of Medicine, Genoa, Italy
J.S. Smolen – Professor of Medicine, Vienna, Austria
E. Feist – Professor Assistant, Berlin, Germany
A.A. Aroyan – PhD, Yerevan, Armenia
Ch.T. Baimukhamedov – MD, Shymkent, Kazakhstan
L.G. Groppa – Professor, MD, Kishinev, Moldova
N.I. Guseinov – Professor, MD, Baku, Azerbaijan
B.G. Isaeva – Professor, MD, Almaty, Kazakhstan
E.Yu. Kartvelishvili – Professor, MD, Tbilisi, Georgia
O.V. Lobachenko – PhD, Bishkek, Kyrgyzstan
N.A. Martusevich – MD, Minsk, Belarus
M.Z. Rizamukhamedova – Professor, MD, Tashkent, Uzbekistan
Yo.U. Saidov – MD, Dushanbe, Tajikistan
G.A. Togizbaev – MD, Almaty, Kazakhstan

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.И. Алексеева, Москва, Россия

В.В. Бадюкин, Москва, Россия

А.И. Дубиков, Владивосток, Россия

И.А. Зборовская, Волгоград, Россия

А.Е. Каратеев, Москва, Россия

В.Н. Коваленко, Киев, Украина

В.И. Коненков, Новосибирск, Россия

Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия

А.М. Лила, Санкт-Петербург, Россия

Г.В. Лукина, Москва, Россия

В.И. Макарова, Архангельск, Россия

Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия

Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия

В.П. Павлов, Москва, Россия

С.Г. Раденска-Лоповок, Москва, Россия

А.П. Ребров, Саратов, Россия

Я.А. Сигидин, Москва, Россия

Н.Ф. Сорока, Минск, Беларусь

В.Н. Сороцкая, Тула, Россия

Т.М. Черных, Воронеж, Россия

Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия

С.С. Якушин, Рязань, Россия

EDITORIAL BOARD:

E.I. Alekseyeva, Moscow, Russia

V.V. Badokin, Moscow, Russia

A.I. Dubikov, Vladivostok, Russia

I.A. Zborovskaya, Volgograd, Russia

A.E. Karateev, Moscow, Russia

V.N. Kovalenko, Kiev, Ukraine

V.I. Konenkov, Novosibirsk, Russia

N.I. Korshunov, Yaroslavl, Russia

A.M. Lila, St. Petersburg, Russia

G.V. Lukina, Moscow, Russia

V.I. Makarova, Arkhangelsk, Russia

L.V. Menshikova, Irkutsk, Russia

E.N. Otteva, Khabarovsk, Russia

V.P. Pavlov, Moscow, Russia

S.G. Radenska-Lopovok, Moscow, Russia

A.P. Rebrov, Saratov, Russia

Ya.A. Sigidin, Moscow, Russia

N.F. Soroka, Minsk, Belarus

V.N. Sorotskaya, Tula, Russia

T.M. Chernykh, Voronezh, Russia

N.P. Shilkina, Yaroslavl, Russia

S.S. Yakushin, Ryazan, Russia

**Фото на обложке:**

Ананьева Л.П.

«Интерстициальное поражение легких, ассоциированное с системной склеродермией (прогрессирующим системным склерозом)».

Типичная картина ИППЛ при КТВР грудной клетки у больной ССД с давностью заболевания 2 года (собственное наблюдение)

Издательская группа АРР:

115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Тел.: главный редактор (499) 614-4490

ответственный секретарь (499) 614-4285

зав. редакцией

Вера Николаевна Калмыкова

(499) 614-4490

e-mail: cancelar@irramn.ru

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации в Государственном комитете РФ по печати ПИ № 77-1738 от 14.02.2000 г.

Архив журнала «Научно-практическая ревматология» в сети Интернет:

<http://www.rheumatolog.ru>

<http://www.elibrary.ru>

<http://www.rheumat-journal.ru>

<http://rsp.ima-press.net>

Научно-практическая ревматология,
2017;55(1):1–120

© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Тел.: (495) 926-7814

Отпечатано в типографии «Логан»

Тираж — 3000 экз.

Подписной индекс в агентстве «Роспечат»

36 896

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

Диагностические и классификационные критерии в ревматологии: когда их применять и чем они различаются?	8
<i>Муравьев Ю.В.</i>	

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Европейские (EULAR/ERA-EDTA) рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов – 2016	12
<i>Бекетова Т.В.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Моноклональные антитела к интерлейкину 17 для лечения анкилозирующего спондилита: результаты анализа российской группы больных из рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований MEASURE 1 и MEASURE 2	17
<i>Эрдес Ш.Ф., Денисов Л.Н., Маслянский А.Л., Еришова О.Б., Станислав М.Л., Сальникова Т.С., Изможерова Н.В., Лесняк О.М.</i>	
Бессимптомные компрессионные переломы позвонков у женщин в постменопаузе с системной красной волчанкой	26
<i>Шкиреева С.Ю., Лесняк О.М., Зоткин Е.Г.</i>	
Структурные и функциональные изменения по данным эхокардиографии больных системной склеродермией и вариабельность ритма сердца	32
<i>Саад Е.О., Ананьева Л.П., Алекперов Р.Т., Новикова Д.С., Корсакова Ю.О., Волков А.В.</i>	
Полиморфизм (-670A/G) гена апоптоза FAS ассоциирован с клиническими фенотипами системной склеродермии в российской популяции: пилотное исследование	37
<i>Крылов М.Ю., Ананьева Л.П., Конева О.А., Старовойтова М.Н., Самаркина Е.Ю., Десинова О.В., Овсянникова О.Б., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Гусева И.А.</i>	
Вопросы оптимизации терапии метотрексатом у больных ревматоидным артритом	41
<i>Гриднева Г.И., Муравьев Ю.В., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В., Каратеев Д.Е.</i>	
Молекулярные механизмы ингибирования активности расщепления коллагена деферриоксамином в хряще больных остеоартритом	48
<i>Четина Е.В., Маркова Г.А., Логунов А.Л., Коломацкий В.В., Нарышкин Е.А., Макаров С.А., Кузин А.Н.</i>	
Заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани: инвалидность в Иркутской области в 2013–2015 гг.	54
<i>Петрунько И.Л., Меньшикова Л.В., Сергеева Н.В., Бичев С.С., Черкасова А.А.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Боль и воспаление. Часть 2. Анальгетический потенциал противовоспалительных препаратов	58
<i>Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Давыдов О.С.</i>	
Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17	68
<i>Насонов Е.Л.</i>	

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Интерстициальное поражение легких, ассоциированное с системной склеродермией (прогрессирующим системным склерозом)	87
<i>Ананьева Л.П.</i>	

ОБЗОР

Лабораторные биомаркеры анкилозирующего спондилита	96
<i>Александрова Е.Н., Новиков А.А.</i>	

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Опыт эффективного применения комбинированной анти-В-клеточной терапии ритуксимабом и белимумабом при рефрактерном гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) с тяжелым поражением легких	104
<i>Бекетова Т.В., Волков М.Ю., Никонорова Н.О., Новоселова Т.М.</i>	

МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО

Налаживание профессионального сотрудничества ревматологов на евразийском пространстве	110
<i>Гаспарян А.Ю., Баймухамедов Ч.Т., Тогизбаев Г.А.</i>	

ДИСКУССИЯ

Почему для лечения ревматоидного артрита не применяются рекомендуемые дозы метотрексата: кто виноват и что делать?	112
<i>Муравьев Ю.В., Насонов Е.Л.</i>	

ИНФОРМАЦИЯ

Профессорский форум и пленум правления Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»	115
Список мероприятий по ревматологии на 2017 г.	116

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ ЗА 2016 г.	117
----------------------------------	-----

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Diagnostic and classification criteria in rheumatology: When should the criteria be used and how do they differ? 8
Muravyev Yu.V.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- The 2016 European (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the diagnosis and management of ANCA-associated systemic vasculitis 12
Beketova T.V.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Anti-interleukin-17 monoclonal antibody for the treatment of ankylosing spondylitis: Results of analysis of a Russian patient group from the randomized, double-blind, placebo-controlled MEASURE 1 and MEASURE 2 trials 17
Erdes Sh.F., Denisov L.N., Maslyansky A.L., Ershova O.B., Stanislav M.L., Salmikova T.S., Izmozherova N.V., Lesnyak O.M.
- Asymptomatic vertebral compression fractures in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus 26
Shkireeva S.Yu., Lesnyak O.M., Zotkin E.G.
- Structural and functional changes evaluated by echocardiography in patients with systemic sclerosis and heart rate variability. 32
Saad E.O., Ananyeva L.P., Alekperov R.T., Novikova D.S., Korsakova Yu.O., Volkov A.V.
- FAS apoptotic gene polymorphism (-670A/G) is associated with clinical phenotypes of systemic sclerosis in a Russian population: A pilot study 37
Krylov M.Yu., Ananyeva L.P., Koneva O.A., Starovoitova M.N., Samarkina E.Yu., Desinova O.V., Ovsyannikova O.B., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Guseva I.A.
- Issues of optimization of methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. 41
Gridneva G.I., Muravyev Yu.V., Luchikhina E.L., Demidova N.V., Karateev D.E.
- Molecular mechanisms of inhibition of collagen cleavage activity by deferoxamine in the cartilage of patients with osteoarthritis 48
Chetina E.V., Markova G.A., Logunov A.L., Kolomatsky V.V., Naryshkin E.A., Makarov S.A., Kuzin A.N.
- Musculoskeletal and connective tissue diseases: Disability in the Irkutsk Region in 2013–2015 54
Petrunko I.L., Menshikova L.V., Sergeeva N.V., Bichev S.S., Cherkasova A.A.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

- Pain and inflammation. Part 2. The analgesic potential of anti-inflammatory drugs 58
Karateev A.E., Karateev D.E., Davydov O.S.
- New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17 68
Nasonov E.L.

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. 87
Ananyeva L.P.

REVIEW

- Laboratory biomarkers for ankylosing spondylitis 96
Aleksandrova E.N., Novikov A.A.

CLINICAL OBSERVATIONS

- Experience with effective combined anti-B-cell therapy with rituximab and belimumab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with severe lung damage. 104
Beketova T.V., Volkov M.Yu., Nikonorova N.O., Novoselova T.M.

INTERNATIONAL COOPERATION

- Building professional collaboration for Eurasian rheumatologists. 110
Gasparyan A.Yu., Baimukhamedov C.T., Togizbayev G.A.

DISCUSSION

- Why are the recommended methotrexate doses not used for the treatment of rheumatoid arthritis: who is guilty and what to do? 112
Muravyev Yu.V., Nasonov E.L.

INFORMATION

- Professors Forum and Plenary Session of the Board of the Russian public organization «The Association of Rheumatologists of Russia» . . . 115
- List of rheumatology events in 2017 116

- INDEX OF PAPERS PUBLISHED IN 2016 117

Диагностические и классификационные критерии в ревматологии: когда их применять и чем они различаются?

Муравьев Ю.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев;
muravyu@mail.ru

Contact:
Yuri Muravyev;
muravyu@mail.ru

Поступила 29.11.16

При болезнях костно-мышечной системы и соединительной ткани практически отсутствуют тесты, которые со 100% чувствительностью и специфичностью позволяют установить диагноз, что явилось причиной для создания как диагностических, так и классификационных критериев в помощь практическим врачам и исследователям. Вопросы применения этих критериев обсуждаются в статье.

Ключевые слова: ревматология; диагностические критерии; классификационные критерии; чувствительность и специфичность критериев.

Для ссылки: Муравьев Ю.В. Диагностические и классификационные критерии в ревматологии: когда их применять и чем они различаются? Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):8-11.

DIAGNOSTIC AND CLASSIFICATION CRITERIA IN RHEUMATOLOGY: WHEN SHOULD THE CRITERIA BE USED AND HOW DO THEY DIFFER?

Muravyev Yu.V.

There are virtually no diagnostic tests that can diagnose diseases of the musculoskeletal system and connective tissue with 100% sensitivity and 100% specificity, which was the reason for making both diagnostic and classification criteria to help practitioners and investigators. The application of these criteria is discussed in the article.

Key words: rheumatology; diagnostic criteria; classification criteria; sensitivity and specificity of criteria.

For reference: Muravyev YuV. Diagnostic and classification criteria in rheumatology: When should the criteria be used and how do they differ? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):8-11 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-8-11>

Известно, что понятие «диагноз» (греч. $\delta\iota\alpha\gamma\nu\omega\sigma\iota\varsigma$, diagnosis — распознавание) означает «заключение о сущности болезни и состоянии больного», другими словами — суждение врача о причине или природе болезни, являющееся результатом оценки клинических показателей и вспомогательных тестов у конкретного больного, а диагностические критерии — это симптомы и тесты, позволяющие подтвердить диагноз. Диагностические критерии должны отражать разные признаки болезни (гетерогенность), чтобы идентифицировать как можно больше имеющих ее людей, в связи с чем их создание является сложной задачей. Очевидно, поэтому в ревматологии имеются лишь единичные валидированные наборы диагностических критериев, а клиницисты обычно устанавливают диагноз, основываясь на произвольной комбинации симптомов, доступных тестов и знании эпидемиологической обстановки в определенном географическом регионе.

Ревматология в плане диагностики — не белое или черное поле, а скорее серое. Мультисистемные заболевания принято описывать, перечисляя их проявления (клинические, лабораторные, инструментальные). Наиболее характерные из этих признаков объединяют в рамках классификационных критериев, которые позволяют в сумерках сходной симптоматики различать отдельные нозологические формы [1]. Несмотря на успехи, достигнутые в изучении патофизиологии ревма-

тических болезней, диагноз не может быть установлен по результатам единственного теста. В отличие от положительных культуры крови при инфекционных болезнях, подтверждающей бактериемии, или повышения уровня глюкозы в крови натощак в эндокринологии, указывающего на сахарный диабет, в ревматологии диагностика даже такого наиболее хорошо изученного заболевания, как ревматоидный артрит (РА), может представлять серьезные трудности [2]. Несмотря на значительные технологические достижения и создание таких диагностических тестов, как определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду, диагностика еще несовершенна в связи с отсутствием 100% специфичности для РА и недостаточной чувствительностью [3]. Диагностическая неопределенность привела к появлению классификационных критериев, которые позволяют формировать относительно однородные группы больных для изучения эпидемиологии, прогноза и эффективности лечения РА [4]. Несмотря на то что классификационные критерии предназначены только для клинических исследований, ими злоупотребляют в клинической практике. Для понимания разницы между классификационными и диагностическими критериями целесообразно рассмотреть некоторые статистические понятия [1].

Чувствительность — это процент заболевших с положительным тестом, действительно имеющих данную болезнь. Высоко-

чувствительный тест позволяет выявить большинство больных, но может быть позитивным и при отсутствии болезни. Следовательно, чувствительность теста характеризуется вероятностью выявить конкретную болезнь среди заболевших. В то же время *специфичность* — частота отрицательных результатов теста среди людей, не имеющих данного заболевания. Высокоспецифичный тест обычно не дает ложноположительных результатов, но может быть отрицательным при наличии болезни (ложноотрицательным). Таким образом, специфичность характеризует частоту ложноположительных результатов. Определение термина «чувствительность» легко понять (если получен отрицательный результат — болезни нет), в то же время термин «специфичность» зачастую вызывает замешательство, поскольку фокусируется не на наличии конкретной болезни, а на ее отсутствии [5]. Повышение чувствительности теста часто сопровождается снижением его специфичности, и наоборот. В ревматологии чувствительность и специфичность любых критериев зависят от множества параметров болезни.

Ревматологам в ежедневной работе приходится сталкиваться с проблемой дифференциальной диагностики между ревматическими и неревматическими болезнями, а также между разными ревматическими заболеваниями с похожими признаками. Большинство ревматических болезней мультисистемны, а их этиология изучена недостаточно. Они гетерогенны по клинической симптоматике, течению и исходам, а их клинические, лабораторные и инструментальные признаки, которые можно было бы считать «золотым стандартом» для подтверждения диагноза, пока не определены. Поэтому разработка критериев, применимых как в обычной клинической практике, так и в клинических исследованиях, — важное направление в ревматологии. Улучшение понимания патогенеза болезней и появление новых диагностических инструментов способствовали пересмотру существующих и разработке новых классификационных и диагностических критериев [6, 7]. В Американской коллегии ревматологов (ACR) создан специальный комитет по классификационным критериям, который отвечает за рекомендации по разработке и валидации новых классификационных критериев и в конечном счете представляет их для одобрения ACR [2, 4, 8]. Комитет ранее публиковал рекомендательные статьи по развитию классификационных критериев [9], отразившие детали позиции ACR по данному вопросу, но разъяснения относительно диагностических критериев отсутствовали. ACR одобрила предварительные диагностические критерии для фибромиалгии в 2010 г. [10], напомнив комитету о необходимости поддерживать разработку диагностических критериев и совершенствовать классификационные критерии.

Цель классификационных критериев — отделить больных с определенным заболеванием от людей, у которых его нет. Классификационные критерии в идеале должны иметь высокую чувствительность для конкретной болезни и высокую специфичность, исключающую другие болезни. Такие критерии несомненно можно было бы назвать диагностическими и применять в повседневной практике, если бы их чувствительность и специфичность достигали 100% [11]. Однако в ревматологии современные классификационные критерии не идеальны, и у определенной части больных они не позволяют

подтвердить диагноз. В таких случаях врачу приходится устанавливать диагноз произвольно, исходя из личного опыта. В связи с тем что классификационные критерии создаются для исследовательских целей, включая клинические испытания новых лекарственных препаратов с недостаточно известным профилем безопасности, обычно первостепенное внимание при этом уделяют их специфичности. Основная мотивация клинических исследований, включающих больных, определенно имеющих конкретную болезнь, — выявление потенциального вреда новых лекарственных препаратов и точное количественное определение их пользы. У не имеющих изучаемой болезни маловероятна польза от проводимого лечения, и не обязательно подвергать их риску возникновения нежелательных реакций.

Таким образом, классификационные критерии — это стандартизированные определения, предназначенные, главным образом, для создания четко установленных относительно гомогенных когорт для клинических исследований, они предназначены не для выявления всех больных, страдающих данным заболеванием, а для отбора больных с ключевыми признаками. Этим классификационные критерии отличаются от диагностических, которые призваны обеспечить выявление всех случаев заболевания в рутинной практике. Валидированные классификационные критерии важны для интерпретации данных конкретного исследования и сравнения результатов разных исследований. Обеспечивая возможность сравнительной оценки полученных данных, классификационные критерии могут ограничить информативность результатов исследования, поскольку влияние вмешательства может по-разному проявляться у больных, соответствующих классификационным критериям, и у пациентов с тем же заболеванием, но имеющих лишь некоторые из признаков, включенных в число критериев. Часто применяемые с целью диагностики и для обучения, классификационные критерии традиционно имеют высокую специфичность и низкую чувствительность, что может сделать их непригодными для обычной клинической практики [12]. Диагностические критерии отличаются от классификационных (по крайней мере, в намеченной цели), но позволяют выявить то же заболевание [5]. Различия между диагностическими и классификационными критериями зависят от разных факторов, обязательно включающих распространенность конкретной болезни, географический регион, распространенность «имитирующих» болезней. В тех случаях, когда этиология болезни установлена (например, при подагре или лайм-боррелиозе), диагностические и классификационные критерии могут быть очень похожими и поэтому взаимозаменяемыми. Если классификационные критерии имеют высокие чувствительность и специфичность (100%), их можно считать диагностическими [13]. Классификационные критерии определяют как набор характеристик болезни, применяемый для формирования групп индивидуумов в хорошо известной относительно гомогенной популяции со сходными клиническими признаками болезни [4]. Классификационные критерии существенны для понимания патогенеза болезни и оценки ответа на лечение. В связи с отсутствием «золотых стандартов» для тестов в ревматологии любые критерии (классификационные или диагностические) трудно создать. Но даже если они и будут разработаны, остается вопрос, каким образом на-

циональные или международные организации смогут одобрить единственный набор диагностических критериев.

В медицинской литературе отсутствуют примеры прямых сравнений диагностических и классификационных критериев, а представление классификационных критериев в качестве диагностических инструментов оценено в небольшом количестве исследований, в которых результаты применения критериев сопоставлялись с мнением врачей. Оказалось, что классификационные критерии ACR 1990 г. имели относительно низкие чувствительность и специфичность для установления конкретного типа васкулита у больных, наблюдаемых в обычной практике, при сопоставлении с диагнозом, установленным врачом [14]. Клиницисты озабочены слишком большим числом больных с диагностированной в рутинной практике системной красной волчанкой, не соответствующих классификационным критериям этого заболевания [15, 16]. Также и диагноз остеоартрит (ОА) коленных суставов, выставляемый сообществом врачей, мало согласуется с классификационными критериями ОА коленных суставов, принятыми ACR [17]. Другими примерами болезней, при которых диагнозы лечащих врачей или экспертов не соответствуют классификационным критериям, служат ювенильный идиопатический артрит и системная склеродермия [17–19]. Такое несоответствие обуславливает необходимость пересмотра критериев, который уже сделан для РА и системной склеродермии [6, 7] и выполняется для васкулита и подагры [20, 21]. Эти примеры показывают, что «классифицирование» отличается от «диагностики» и мо-

жет в целом не выявить имеющуюся болезнь, потому что описывает менее разнообразную симптоматику, нежели та, что встречается в рутинной клинической практике. Это ограничение влечет за собой исключение ряда больных с менее распространенным фенотипом [22]. В классификационных критериях повышение специфичности за счет чувствительности позволяет избежать привлечения в клинические испытания пациентов, не имеющих данной болезни. Различия между классификационными и диагностическими критериями суммированы в таблице [23].

Таким образом, и диагностические, и классификационные критерии играют центральную роль в клинической практике. Классификационные критерии применяются как стандартизированный способ набора больных для проведения исследований. Диагностический процесс, особенно при ревматических болезнях с типичным многосистемным вовлечением, носит комплексный познавательный характер и требует синтеза многих данных, обычно не учитываемых в простом алгоритме, основой которого является набор критериев.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за представление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

Различия между диагностическими и классификационными критериями

Диагностические критерии	Классификационные критерии
Набор симптомов и тестов, применяемых для диагностики в рутинной клинической практике	Стандартизированные определения, предназначенные прежде всего для проведения клинических исследований в однородной когорте больных
Должны быть максимально широкими, охватывающими все возможные различия в течении и проявлениях болезни (гетерогенность)	Должны определить относительно гомогенную группу больных, что позволит получить данные, которые можно сравнить с результатами аналогичных исследований в других географических регионах
Необходимы высокие чувствительность и специфичность, приближающиеся к 100%, что труднодостижимо	Важна высокая специфичность, даже при некоторой потере чувствительности
Единые универсальные диагностические критерии не могут применяться для диагностики болезней в разных географических регионах и этнических группах	Единые универсальные классификационные критерии могут применяться в разных географических регионах и этнических группах
Диагностические критерии возможны для болезней с достоверным «золотым стандартом» диагностики (например, кристаллы моноурата натрия при подагре). В этом случае классификационные и диагностические критерии могут быть очень похожими. Для болезни без «золотого стандарта» диагностики разработка диагностических критериев представляет значительные трудности	Классификационные критерии возможны для болезней как с «золотым стандартом» диагностики, так и без него
Различия в финансовых средствах и выполнимости значительно влияют на создание диагностических критериев	Различия в финансовых средствах и выполнимости мало влияют на классификационные критерии
Диагностические критерии предназначены для определения диагноза и поэтому связаны с рекламой	Классификационные критерии предназначены для исследований и мало влияют на рекламу
Диагностические критерии влияют на результаты лечения	Классификационные критерии не влияют на результаты лечения
Приоритеты здравоохранения в разных географических зонах могут влиять на диагностические критерии	Приоритеты здравоохранения в разных географических зонах не влияют на классификационные критерии
Диагностика является многошаговым процессом, который врачу трудно осуществить с одним набором критериев	Классификация болезни может быть осуществлена с помощью набора критериев с приемлемыми чувствительностью и специфичностью

ЛИТЕРАТУРА

1. June RR, Aggarwal R. The use and abuse of diagnostic/classification criteria. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(6):921-34. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.004
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584
3. Aggarwal R, Liao K, Nair R, et al. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(11):1472-83. doi: 10.1002/art.24827
4. Johnson SR, Goek ON, Singh-Grewal D, et al. Classification criteria in rheumatic diseases: a review of methodologic properties. *Arthritis Rheum*. 2007;57(7):1119-33. doi: 10.1002/art.23018
5. Yazici H. Diagnostic versus classification criteria – a continuum. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2009;67(2):206-8.
6. Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Phase 2 methodological report. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2582-91. doi: 10.1002/art.27580
7. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737-47. doi: 10.1002/art.38098
8. Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, et al. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):943-54. doi: 10.1002/art.34356
9. Singh JA, Solomon DH, Dougados M, et al. Development of classification and response criteria for rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2006;55(3):348-52. doi: 10.1002/art.22003
10. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600-10. doi: 10.1002/acr.20140
11. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361-8. doi: 10.1002/art.1780270401
12. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34(10):1218-27. doi: 10.1002/art.1780341003
13. Fries JF, Hochberg MC, Medsger TA Jr, et al. Criteria for rheumatic disease. Different types and different functions. The American College of Rheumatology Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1994;37(4):454-62. doi: 10.1002/art.1780370403
14. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med*. 1998;129(5):345-52. doi: 10.7326/0003-4819-129-5-199809010-00001
15. Fries JF, Siegel RC. Testing the 'preliminary criteria for classification of SLE'. *Ann Rheum Dis*. 1973;32(2):171-7. doi: 10.1136/ard.32.2.171
16. Michet CJ Jr, McKenna CH, Elveback LR, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clinic Proceedings*. 1985;60(2):105-13. doi: 10.1016/S0025-6196(12)60294-8
17. Peat G, Greig J, Wood L, et al. Diagnostic discordance: we cannot agree when to call knee pain 'osteoarthritis'. *Fam Pract*. 2005;22(1):96-102. doi: 10.1093/fampra/cmh702
18. Ziswiler HR, Urech R, Balmer J, et al. Clinical diagnosis compared to classification criteria in a cohort of 54 patients with systemic sclerosis and associated disorders. *Swiss Med Wkly*. 2007;137(41-42):586-90.
19. Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol*. 2008;35(2):343-8.
20. Craven A, Robson J, Ponte C, et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS). *Clin Exper Nephrol*. 2013;17(5):619-21. doi: 10.1007/s10157-013-0854-0
21. Dalbeth N, Fransen J, Jansen TL, et al. New classification criteria for gout: a framework for progress. *Rheumatology*. 2013;52(10):1748-53. doi: 10.1093/rheumatology/ket154
22. Hunder GG. The use and misuse of classification and diagnostic criteria for complex diseases. *Ann Intern Med*. 1998;129(5):417-8. doi: 10.7326/0003-4819-129-5-199809010-00013
23. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(7):891-7. doi: 10.1002/acr.22583

Европейские (EULAR/ERA-EDTA) рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов – 2016

Бекетова Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова;
TVBEKTVBEK@rambler.ru

Contact:
Tatiana Beketova;
TVBEKTVBEK@rambler.ru

Поступила 07.07.16

В начале 2016 г. международной группой экспертов – членов Европейской антиревматической лиги (EULAR), Европейской ассоциации по изучению болезней почек (ERA-EDTA) и Европейского общества изучения васкулитов (EUVAS) были опубликованы новые рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА). Эти рекомендации являются важным этапом в развитии концепции АНЦА-СВ и стали результатом систематизированного обобщения современных научных достижений и клинического опыта. Предложенные 15 рекомендаций EULAR/ERA-EDTA освещают широкий круг проблем АНЦА-СВ и должны способствовать совершенствованию диагностики, повышению эффективности терапии и улучшению прогноза этих заболеваний. Целью публикации является общая характеристика основных положений рекомендаций.

Ключевые слова: системный васкулит; антинейтрофильные цитоплазматические антитела; гранулематоз с полиангиитом (Вегенера); микроскопический полиангиит; эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; ритуксимаб.

Для ссылки: Бекетова Т.В. Европейские (EULAR/ERA-EDTA) рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов – 2016. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):12-16.

THE 2016 EUROPEAN (EULAR/ERA-EDTA) RECOMMENDATIONS FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS

Beketova T.V.

In early 2016, the international group of expert members of the European League Against Rheumatism (EULAR), the European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA), and the European Vasculitis Society (EUVAS) published new guidelines for the diagnosis and management of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis (SV). These guidelines are an important step in the development of the concept of ANCA-SV and have resulted from the systematic generalization of current scientific achievements and clinical experience. Fifteen recommendations proposed by the EULAR/ERA-EDTA highlight a wide range of problems of ANCA-SV and should contribute to the improvement of the diagnosis, efficiency of therapy and prognosis of these diseases. The aim of the publication is to provide the general characteristics of the main provisions of the guidelines.

Key words: systemic vasculitis; antineutrophil cytoplasmic antibodies; granulomatosis with polyangiitis (Wegener's); microscopic polyangiitis; eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; rituximab.

For reference: Beketova T.V. The 2016 European (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the diagnosis and management of ANCA-associated systemic vasculitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):12-16 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-12-16>

На протяжении 2015 г. международной группой экспертов – членов Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), Европейской ассоциации по изучению болезней почек (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA) и Европейского общества изучения васкулитов (European Vasculitis Society, EUVAS) проводилась масштабная работа, в итоге которой были согласованы и в начале 2016 г. опубликованы новые рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) [1], к которым относят гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА).

Эти рекомендации аккумулировали современные научные достижения в области АНЦА-СВ и основаны на данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), систематических междисциплинарных литературных обзорах и мнении 21 эксперта из 12 стран (Чехия, Франция, Германия, Ирландия, Италия, Нидерланды, Испания, Швеция, Швейцария, Турция, Великобритания, США). Рабочая группа специалистов в области АНЦА-СВ была междисциплинарной и включала, наряду с ревматологами и нефрологами, терапевта, пульмонолога, отоларинголога, офтальмолога, иммунолога, патоморфолога, представителя среднего медицинского персонала, а также одного пациента. Представленная доказательная база всесторонне обсуждалась, обобщения и формулировки были приняты голосованием участ-

ников рабочей группы. Результатом систематизированного обобщения современных научных достижений и клинического опыта стали 15 рекомендаций EULAR/ERA-EDTA, осветившие широкий круг проблем АНЦА-СВ, основные положения которых нашли отражение в алгоритме лечения АНЦА-СВ (см. рисунок). Целью публикации является общая характеристика основных положений этих рекомендаций.

Рекомендация 1. Ведение больных АНЦА-СВ следует осуществлять при участии экспертных центров (уровень доказательности 3 / сила рекомендации С).

Редкость АНЦА-СВ, мало известных широкому кругу практикующих врачей, сложность диагностики и ведения этих заболеваний, характеризующихся полиорганным поражением, гетерогенностью клинико-иммунологических форм и разнообразием клинических проявлений, на всех этапах требуют привлечения экспертов в области АНЦА-СВ, как ревматологов, так и врачей других специальностей (нефрологов, специалистов отделения гемодиализа, отоларингологов, офтальмологов, кардиологов, гастроэнтерологов, невропатологов, хирургов). При рефрактерном течении АНЦА-СВ предложено направлять пациентов в центры, участвующие в клинических испытаниях инновационных методов лечения.

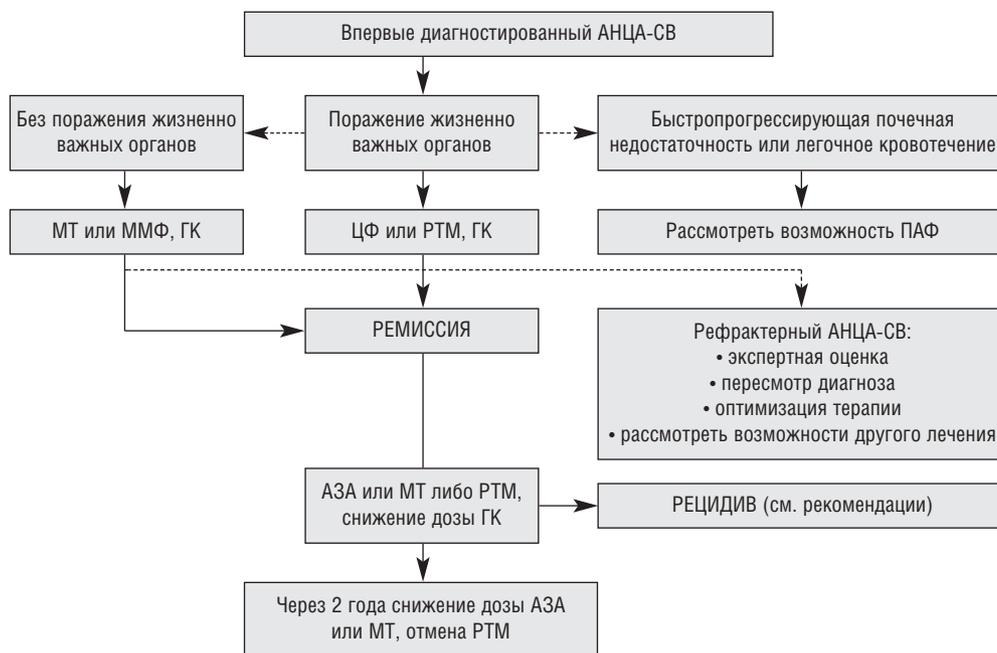
Рекомендация 2. Рекомендована биопсия для подтверждения диагноза АНЦА-СВ, как в дебюте, так и при рецидиве заболевания (уровень доказательности 3 / сила рекомендации С).

«Золотым стандартом» диагностики служит выявление гистологических признаков васкулита: рауси-иммунного (иммунонегативного) гломерулонефрита (ГН), некротизирующего васкулита любой локализации, при этом значение биопсии различных органов неодинаково. Так, диагностическая ценность биопсии почки у больных ге-

нерализованным ГПА достигает 91,5% [2], в то время как биопсия ЛОР-органов может быть малоинформативна [3]. Чувствительность трансбронхиальной биопсии легкого неадекватна при различных нозологических формах АНЦА-СВ: при ГПА она составляет лишь 12%, при ЭГПА – достигает 66,7% [3]. Существенно выше диагностическая ценность открытой биопсии легкого, сложного инвазивного вмешательства. Чрескожную биопсию почки для снижения риска осложнений выполняют под контролем УЗИ. Отмечено, что риск кровотечения после биопсии почки выше у больных, которым проводится ПАФ, пациентов пожилого возраста, при наличии артериальной гипертензии и тяжелой почечной недостаточности [4].

Рекомендация 3. Для индукции ремиссии впервые диагностированного АНЦА-СВ, жизнеугрожающего или с поражением жизненно важных органов, рекомендовано лечение ГК в сочетании с ЦФ или РТМ (ЦФ: для ГПА и МПА уровень доказательности 1А / сила рекомендации А; для ЭГПА уровень доказательности 3 / сила рекомендации С. РТМ: для ГПА и МПА уровень доказательности 1В / сила рекомендации А; для ЭГПА уровень доказательности 3 / сила рекомендации С).

Эффективность ЦФ и РТМ для индукции ремиссии АНЦА-СВ подтверждена в РКИ [5–9]. Заострено внимание на неблагоприятных реакциях на ЦФ, для профилактики инфекции *Pneumocystis jirovecii* одобрено длительное назначение триметоприма/сульфаметоксазола (800/160 мг через день или 400/80 мг в день). Продемонстрировано, что в сравнении с ЦФ эффективность РТМ выше при рецидивирующем АНЦА-СВ. В некоторых случаях РТМ может иметь дополнительные преимущества, например у женщин репродуктивного возраста. Лечение ЦФ или РТМ сочетают с назначением ГК 1 мг/кг в сутки (не более 80 мг в сутки), дозу преднизолона постепенно снижают до 7,5–10 мг после 12 нед лечения.



Алгоритм лечения АНЦА-СВ (пунктирными линиями отмечены альтернативные или дополнительные действия) [1]. МТ – метотрексат, ММФ – микофенолата мофетил, ГК – глюкокортикоиды, ЦФ – циклофосфан, РТМ – ритуксимаб, АЗА – азатиоприн, ПАФ – плазмаферез

Рекомендация 4. Для индукции ремиссии АНЦА-СВ без поражения жизненно важных органов рекомендовано лечение ГК в сочетании с МТ или ММФ (МТ: уровень доказательности 1В / сила рекомендации В; ММФ: уровень доказательности 1В / сила рекомендации С).

Подчеркнуто, что МТ или ММФ не применяют для индукции ремиссии при менингеальном синдроме, ретро-орбитальном поражении, вовлечении сердца, мезентериальных сосудов, легочном кровотечении, впервые диагностированном множественном мононеврите.

Предложено назначать МТ (20–25 мг в неделю) при отсутствии признаков поражения почек [10–12] в следующих случаях: при неструктивном поражении носа и придаточных пазух (без нарушения обоняния или появления глухоты); неязвенном поражении кожи; миозите скелетных мышц; узелках в легких без деструкции и кровохарканы; при противопоказаниях или отсутствии возможности применения ЦФ или РТМ.

Рекомендация 5. В случае серьезного рецидива АНЦА-СВ, жизнеугрожающего или с поражением жизненно важных органов, так же, как и в дебюте АНЦА-СВ, рекомендовано лечение ГК в сочетании с ЦФ или РТМ (РТМ: для ГПА и МПА уровень доказательности 1В / сила рекомендации А; для ЭГПА уровень доказательности 4 / сила рекомендации D. ЦФ: для ГПА и МПА уровень доказательности 1А / сила рекомендации А; для ЭГПА уровень доказательности 3 / сила рекомендации С).

Обращено внимание на связь токсичности с кумулятивной дозой ЦФ, которая выше при пероральном приеме [13], в связи с чем РТМ может быть более перспективным, чем ЦФ.

Для лечения нетяжелых рецидивов АНЦА-СВ в большинстве случаев эффективно временное повышение дозы ГК, но в дальнейшем, как правило, наблюдаются повторные рецидивы [14], в связи с этим для поддержания ремиссии рекомендовано усиление или модификация иммуносупрессивного лечения, применение альтернативных методов.

Рекомендация 6. Применение ПАФ следует рассматривать при быстропрогрессирующем ГН с уровнем креатинина крови >500 мкмоль/л (5,7 мг/дл) у больных с дебютом или рецидивом АНЦА-СВ (уровень доказательности 1В / сила рекомендации В). ПАФ также можно рассматривать для лечения тяжелого альвеолярного кровотечения (уровень доказательности 3 / сила рекомендации С).

ПАФ применяют в случаях АНЦА-СВ с тяжелой почечной недостаточностью или легочным кровотечением [15, 16], он потенциально эффективен в случаях сочетания АНЦА и антител к базальной мембране клубочков при назначении на ранней стадии [16].

Рекомендация 7. Для поддержания ремиссии АНЦА-СВ рекомендовано лечение низкими дозами ГК в сочетании с АЗА, РТМ, МТ или ММФ (ГПА и МПА: АЗА – уровень доказательности 1В / сила рекомендации А; РТМ – уровень доказательности 1В / сила рекомендации А; МТ – уровень доказательности 1В / сила рекомендации А; ММФ – уровень доказательности 1В / сила рекомендации А. ЭГПА: АЗА – уровень доказательности 3 / сила рекомендации С).

Ранняя отмена поддерживающей терапии связана с риском рецидива [10]. Для поддерживающей терапии

АНЦА-СВ используют АЗА, РТМ, МТ или ММФ, в связи с худшей переносимостью лефлуномид отнесен к препаратам второго ряда [17].

Дополнительное назначение больным ГПА триметоприма/сульфаметоксазола (800/160 мг дважды в сутки) может способствовать снижению риска рецидива [18], монотерапия триметопримом/сульфаметоксазолом для поддержания ремиссии не рекомендована. У пациентов с поражением верхних дыхательных путей и носительством *Staphylococcus aureus* целесообразно назначение топических антибиотиков (мупицилин).

Рекомендация 8. Длительность поддерживающего лечения АНЦА-СВ после индукции стойкой ремиссии должна составлять не менее 24 мес (уровень доказательности 4 / сила рекомендации D).

РКИ, в которых изучалась бы оптимальная продолжительность лечения АНЦА-СВ, отсутствуют. В соответствии с данными когортных долгосрочных наблюдений раннее прекращение терапии сопряжено с повышенным риском рецидива [10, 19]. Поддерживающая терапия ГК ассоциируется со снижением числа рецидивов [20]. Попытки снижения дозы ГК должны предшествовать уменьшению дозы иммуносупрессантов.

Повышение вероятности рецидива отмечено у больных с АНЦА со специфичностью к протеиназе 3 (ПР3-АНЦА), поражением легких [21]. Отмечена тенденция продлевать лечение до 36 мес у больных с ПР3-АНЦА.

Рекомендация 9. При рефрактерном АНЦА-СВ рекомендована замена терапии: ЦФ на РТМ или РТМ на ЦФ. Такие пациенты должны наблюдаться в экспертных центрах, следует рассматривать их участие в клинических испытаниях (уровень доказательности 3 / сила рекомендации С).

Приводится предложенное EULAR определение рефрактерного АНЦА-СВ [22], которое включает: отсутствие улучшения или повышение активности АНЦА-СВ после 4 нед стандартной индукционной терапии, или снижение Бирмингемского индекса активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) менее чем на 50% после 6 нед лечения, или персистирующее заболевание с сохранением по крайней мере одного крупного или трех малых признаков активности после 12 нед терапии.

Отмечена необходимость поиска причин формирования рефрактерного течения АНЦА-СВ, включая пересмотр правильности диагноза и истинности рефрактерности, оценку адекватности лечения и использования целевых доз препаратов, уточнение достоверности присутствия активности АНЦА-СВ, исключение повреждений, обусловленных последствиями АНЦА-СВ, исключение связи проявлений с инфекцией, другой коморбидной патологией или злокачественным новообразованием.

РТМ эффективен у больных рефрактерным АНЦА-СВ, ранее получавших ЦФ, особенно в случаях ГН; вместе с тем периорбитальная гранулема хуже отвечает на лечение [23, 24]. При недоступности РТМ предложено под наблюдением экспертного центра заменять внутривенное введение ЦФ на прием ЦФ внутрь [25].

У пациентов с длительной персистенцией низкой активности АНЦА-СВ может быть эффективно применение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) [26], перед началом лечения необходим контроль уровня сывороточных

иммуноглобулинов, поскольку селективный дефицит IgA сопряжен с развитием анафилактических реакций на введение ВВИГ, а гиперглобулинемия может привести к состоянию повышенной вязкости крови.

Рекомендация 10. *Решение об изменении схемы лечения АНЦА-СВ должно опираться на комплексное клиническое обследование, а не на результаты определения АНЦА (уровень доказательности 4 / сила рекомендации D).*

Подчеркивается, что значение АНЦА как предиктора рецидива спорно и окончательно не определено [27], отрицательные результаты тестов на АНЦА не исключают наличие активной фазы заболевания [28]. Определение АНЦА должны выполнять аккредитованные лаборатории.

Необходима регулярная комплексная клиническая оценка состояния пациента, для которой предложено использовать такие высокоинформативные клинические инструменты, как BVAS, индекс повреждения (Vasculitis Damage Index, VDI) [29, 30], степени заболевания (Disease Extent Index) и 5 факторов прогноза (Five Factor Score) [31, 32].

Рекомендация 11. *Рекомендовано обследование больных со стойкой необъяснимой гематурией, ранее получавших лечение ЦФ (уровень доказательности 2B / сила рекомендации B).*

Хорошо известно повреждающее действие ЦФ на слизистую оболочку мочевого пузыря с развитием геморрагического цистита и рака мочевого пузыря. Использование уромитексана (месна) снижает риск геморрагического цистита, но не доказано, что оно предотвращает рак мочевого пузыря, который может развиваться через продолжительное время после окончания лечения ЦФ.

Рекомендация 12. *Так как после лечения РТМ наблюдается снижение уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови, рекомендовано контролировать его перед каждым курсом РТМ и у пациентов с рецидивирующей инфекцией (уровень доказательности 3 / сила рекомендации C).*

Снижение уровней иммуноглобулинов связано с повторным введением ЦФ и РТМ, зависит от кумулятивной дозы препаратов, но не во всех случаях осложняется инфекцией [33]. Решение вопроса вакцинации больных АНЦА-СВ зависит от местных рекомендаций.

Рекомендация 13. *Рекомендована периодическая оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных АНЦА-СВ (уровень доказательности 2B / сила рекомендации B).*

Показано, что в течение 5 лет после установления диагноза ГПА и МПА у 14% больных развиваются ССЗ. К не-

зависимым факторам риска ССЗ относят пожилой возраст, диастолическую гипертензию, специфичность АНЦА к ПР3 [34].

Рекомендация 14. *Больным АНЦА-СВ следует давать четкое объяснение природы их заболевания, вариантов лечения, неблагоприятных реакций лечения, а также краткосрочного и долгосрочного прогноза (уровень доказательности 3 / сила рекомендации C).*

Общеизвестно, что хорошо информированные пациенты имеют лучшие результаты лечения. Для АНЦА-СВ свойственны рецидивы, важное значение имеет их ранняя диагностика. Осведомленный об особенностях своего заболевания пациент способен лучше распознать первые признаки рецидива.

Рекомендация 15. *В период ремиссии АНЦА-СВ необходим контроль коморбидной патологии (уровень доказательности 4 / сила рекомендации D).*

В настоящее время АНЦА-СВ является контролируемым, но неизлечимым заболеванием и часто имеет отдаленные последствия, требующие продолжительного комплексного лечения.

В заключение эксперты отметили наиболее перспективные направления дальнейших исследований различных аспектов АНЦА-СВ, которые перечислены ниже.

План дальнейших исследований при АНЦА-СВ:

- Диагностические и классификационные критерии АНЦА-СВ.
- Изучение биомаркеров АНЦА-СВ.
- Показания для ПАФ.
- Клинические исследования новых биологических препаратов для лечения рефрактерного АНЦА-СВ.
- Рандомизированные контролируемые исследования при ЭГПА.
- Изучение отдаленного прогноза АНЦА-СВ.

Таким образом, опубликованные в 2016 г. рекомендации EULAR/ERA-EDTA стали важным этапом в развитии концепции АНЦА-СВ и должны способствовать совершенствованию диагностики, повышению эффективности терапии и улучшению прогноза этих заболеваний.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun 23. pii: annrhumdis-2016-209133. doi: 10.1136/annrhumdis-2016-209133
2. Aasard K, Bostad L, Hammerstrom J, et al. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:953-60. doi: 10.1093/ndt/16.5.953
3. Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K, et al. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J.* 1997;10:2738-43. doi: 10.1183/09031936.97.10122738
4. Corapi KM, Chen JL, Balk EM, et al. Bleeding complications of native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:62-73. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.02.330
5. De Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized rial. *Ann Intern Med.* 2009;150:670-80. doi: 10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004

6. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1997;40:2187-98. doi: 10.1002/1529-0131(199712)40:12<2187::AID-ART12>3.0.CO;2-H
7. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:955-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200477
8. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211-20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169
9. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221-32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905
10. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2461-9. doi: 10.1002/art.21142
11. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1836-40. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1836::AID-ANR20>3.0.CO;2-R
12. Metzler C, Hellmich B, Gause A, et al. Churg Strauss syndrome — successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(6 Suppl.):S-52-61.
13. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: A data-driven review. *Arthritis Rheum.* 2010;62:9-21. doi: 10.1002/art.25061
14. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Outcomes of nonsevere relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with glucocorticoids. *Arthritis Rheum.* 2015;67:1629-36. doi: 10.1002/art.39104
15. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with Small-Vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:1149-53. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.08.015
16. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* 2004;66:1535-40. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00917.x
17. Metzler C, Miehle N, Manger K, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1087-91. doi: 10.1093/rheumatology/kem029
18. Stegeman CA, Tervaert JWC, de Jong PE, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (Co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 1996;335:16-20. doi: 10.1056/NEJM199607043350103
19. Springer J, Nutter B, Langford CA, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): impact of maintenance therapy duration. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:82-90. doi: 10.1097/MD.0000000000000020
20. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, et al. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:1166-73. doi: 10.1002/acr.20176
21. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2908-18. doi: 10.1002/art.23800
22. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:605-17. doi: 10.1136/ard.2006.062711
23. Holle JU, Voigt C, Both M, et al. Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:875-82. doi: 10.1093/rheumatology/kes382
24. Pullerits R, Ljevak M, Vikgren J, et al. Off-trial evaluation of the B cell-targeting treatment in the refractory cases of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: long-term follow-up from a single centre. *Scand J Immunol.* 2012;76:411-20. doi: 10.1111/j.1365-3083.2012.02747.x
25. Seror R, Pagnoux C, Ruyard M, et al. Treatment strategies and outcome of induction-refractory Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: analysis of 32 patients with first-line induction-refractory disease in the WEGENT trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2125-30. doi: 10.1136/ard.2010.131953
26. Fortin PM, Tejani AM, Bassett K, et al. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD007057. doi: 10.1002/14651858.CD007057.pub3
27. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, et al. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis — a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:100-9. doi: 10.1093/rheumatology/ker280
28. Finkelstein JD, Lee AS, Hummel AM, et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *Am J Med.* 2007;120:643.e9-14. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.08.016
29. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1827-32. doi: 10.1136/ard.2008.101279
30. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum.* 1997;40:371-80. doi: 10.1002/art.1780400222
31. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine.* 2011;90:19-27. doi: 10.1097/MD.0b013e318205a4c6
32. De Groot K, Gross WL, Herlyn K, Reinhold-Keller E. Development and validation of a disease extent index for Wegener's granulomatosis. *Clin Nephrol.* 2001;55(1):31-8.
33. Alberici F, Smith RM, Jones RB, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:1153-60. doi: 10.1093/rheumatology/keu452
34. Suppiah R, Judge A, Batra R, et al. A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:588-96. doi: 10.1002/acr.20433

Моноклональные антитела к интерлейкину 17 для лечения анкилозирующего спондилита: результаты анализа российской группы больных из рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований MEASURE 1 и MEASURE 2

Эрдес Ш.Ф.¹, Денисов Л.Н.¹, Маслянский А.Л.², Ершова О.Б.³,
Станислав М.Л.¹, Сальникова Т.С.⁴, Изможерова Н.В.⁵, Лесняк О.М.⁵

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ⁴ГУЗ ТО «Областная клиническая больница», Тула, Россия; ⁵ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ³150000 Ярославль, ул. Революционная, 5; ⁴300053 Тула, ул. Яблочкова, 1А; ⁵620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²V.A. Almazov

В статье обобщены данные двух рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) III фазы MEASURE 1 и MEASURE 2 по изучению эффективности и безопасности секукинаума (СЕК) при анкилозирующем спондилите (АС) и приводится их сравнение с результатами, полученными у вошедших в эти РКИ российских пациентов с активным АС.

Материал и методы. Среди 590 больных, включенных в исследования MEASURE 1 и MEASURE 2, российская группа была представлена суммарно 107 пациентами: СЕК в MEASURE 1 получали 44, в MEASURE 2 — 29, а плацебо в двух исследованиях — 34 пациента.

Результаты и обсуждение. Ретроспективный анализ результатов, полученных в российской группе пациентов, показал, что эффективность СЕК при лечении АС полностью соответствует эффективности, продемонстрированной в общей когорте MEASURE 1 и MEASURE 2. На фоне терапии СЕК в российской когорте было отмечено быстрое клиническое улучшение: в MEASURE 1 на 16-й неделе 52,6% ($p=0,043$) и 64% ($p=0,0015$) пациентов достигли улучшения ASAS20 в группах 150 и 75 мг СЕК соответственно. В MEASURE 2 в группе СЕК 150 мг ответ ASAS20 наблюдался в 66,7% случаев ($p=0,0063$). Клинический ответ, наблюдаемый на 16-й неделе у пациентов, изначально рандомизированных в группы лечения СЕК, сохранялся в течение 52 нед. Частота достижения ASAS20 на 52-й неделе составила 63,2 и 68% в MEASURE 1 (в группах лечения СЕК 150 и 75 мг соответственно) и 73,3% в MEASURE 2 (в группе СЕК 150 мг). К 52-й неделе ASAS40 достигли 52,6% пациентов в MEASURE 1 и 60% пациентов в MEASURE 2 (из групп СЕК 150 мг). Частота ответа ASAS5/6 на 16-й неделе в MEASURE 1 составила 42,1% ($p=0,0249$) и 52,0% ($p=0,0013$) в группах СЕК 150 и 75 мг соответственно. В MEASURE 2 в группе СЕК 150 мг ASAS5/6 достигли 53,3% пациентов ($p=0,0135$). Через 52 нед эти показатели составили соответственно 57,9; 52 и 73,3%. Неблагоприятные реакции, отмеченные как в плацебоконтролируемом периоде, так и на более поздних этапах наблюдения, и в российской когорте пациентов свидетельствуют о приемлемом профиле безопасности и хорошей переносимости СЕК у пациентов с АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; секукинаум; исследования MEASURE 1 и MEASURE 2; эффективность; безопасность.

Для ссылки: Эрдес ШФ, Денисов ЛН, Маслянский АЛ и др. Моноклональные антитела к интерлейкину 17 для лечения анкилозирующего спондилита: результаты анализа российской группы больных из рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований MEASURE 1 и MEASURE 2. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):17-25.

ANTI-INTERLEUKIN-17 MONOCLONAL ANTIBODY FOR THE TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS: RESULTS OF ANALYSIS OF A RUSSIAN PATIENT GROUP FROM THE RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED MEASURE 1 AND MEASURE 2 TRIALS

Erdes Sh.F.¹, Denisov L.N.¹, Maslyansky A.L.², Ershova O.B.³,
Stanislav M.L.¹, Salnikova T.S.⁴, Izmozhherova N.V.⁵, Lesnyak O.M.⁵

The article summarizes the data of two randomized controlled trials (RCTs) Phase III MEASURE 1 and MEASURE 2 investigating the efficacy and safety of secukinumab (SEC) in treating ankylosing spondylitis (AS) and compares the data with the results obtained from Russian patients with active AS, who were enrolled in these RCTs.

Subjects and methods. Among 590 patients included in the MEASURE 1 and MEASURE 2 trials, the Russian group totaled 107 patients: 44 and 29 patients took SEC in the MEASURE 1 and MEASURE 2 trials, respectively; 34 patients had placebo in the two trials.

Results and discussion. A retrospective analysis of the results for the Russian patient group showed that the efficacy of SEC in treating AS was fully similar to that demonstrated in the entire MEASURE 1 and MEASURE 2 group cohort. At 1 to 16 weeks of SEC therapy, the MEASURE 1 trial Russian patients displayed a rapid clinical improvement in 52.6% ($p = 0.043$); and in the SEC 150- and 75-mg groups, ASAS20 improvement was achieved by 64% ($p = 0.0015$), respectively. The SEC 150-mg group in the MEASURE 2 trial exhibited an ASAS20 response in 66.7% of cases ($p = 0.0063$). The clinical response at 16 weeks in the patients randomized at baseline into SEC treatment groups was sustained for 52 weeks. The proportion of patients achieving ASAS20 response at 52 weeks was 63.2 and 68% in the MEASURE 1 trial (in the SEC 150- and 75-mg groups, respectively) and 73.3% in the MEASURE 2 trial (the SEC 150-mg group). At 52 weeks, ASAS40 response was achieved by 52.6% of the patients in the MEASURE 1 trial and by 60% of those in the MEASURE 2 trial (the SEC 150-mg group). In the MEASURE 1 trial, ASAS 5/6 response rates at 16 weeks were 42.1 and 52.0% in the SEC 150- and 75-mg groups ($p = 0.0249$ and $p = 0.0013$, respectively). In the MEASURE 2 trial, the proportion of the

North-Western Federal Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia; ³Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia; ⁴Regional Clinical Hospital, Tula, Russia; ⁵Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341; ³5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000; ⁴1A, Yablochkov St., Tula 300053; ⁵3, Repin St., Yekaterinburg 620028

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; 123456_57@mail.ru

Contact: Shandor Erdes; 123456_57@mail.ru

Поступила 14.11.16

SEC 150-mg group patients achieving ASAS 5/6 response was 53.3% ($p=0.0135$). After 52 weeks, these rates were 57.9, 52, and 73.3%, respectively. The adverse reactions observed in both the placebo-controlled and later follow-up periods and in the Russian patient cohort suggest that SEC has an acceptable safety profile and good tolerability in patients with AC. **Key words:** ankylosing spondylitis; secukinumab; MEASURE 1 and MEASURE 2 trials; efficacy; safety. **For reference:** Erdes ShF, Denisov LN, Maslyansky AL, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody for the treatment of ankylosing spondylitis: Results of analysis of a Russian patient group from the randomized, double-blind, placebo-controlled MEASURE 1 and MEASURE 2 trials. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):17-25 (In Russ.). **doi:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-17-25>

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз [1]. Другие клинические признаки АС включают периферический артрит, энтезиты, а также такие внескелетные проявления, как увеит, колит, псориазическое поражение кожи и, в отдельных случаях, вовлечение сердечно-сосудистой системы.

На настоящий момент первой линией терапии АС являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [2] и лечебная физкультура. Пациентам с активным АС при неадекватном ответе на НПВП и нефармакологическое лечение рекомендована терапия ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α) [3]. Несмотря на значительную эффективность ингибиторов ФНО α при лечении АС [4–9], у них имеются определенные ограничения и недостатки. Так, у 20–40% пациентов наблюдается неадекватный ответ, отсутствие ответа на лечение или непереносимость ингибиторов ФНО α . Кроме того, через 6–12 мес после прекращения терапии ингибиторами ФНО α почти у всех пациентов наблюдается обострение заболевания. В-третьих, ингибиторы ФНО α практически не предотвращают патологическое формирование новой костной ткани при АС, не тормозят рентгенологическое прогрессирование болезни [10] и, следовательно, оказывают ограниченное воздействие на долгосрочные исходы заболевания [11]. Поэтому в настоящий момент очевидна потребность в новых средствах для терапии АС, воздействующих на клинические проявления заболевания и замедляющих развитие изменений суставных хрящей и костной ткани. В течение последних 10 лет были исследованы многие виды терапии, направленные на различные пути воспаления при АС. В частности, было показано, что ингибиторы рецептора интерлейкина 6 (ИЛ6) [12], ингибиторы костимуляции Т-лимфоцитов [13], антагонисты рецепторов ИЛ1 [14], антитела к CD20 [15] оказались неэффективны при АС, как минимум у пациентов, ранее получавших ингибиторы ФНО α , которые в наибольшей мере нуждаются в альтернативных подходах к терапии. Первые результаты, полученные в исследованиях, посвященных оценке эффективности ингибитора фосфоди-

эстеразы 4 апремиласта при АС, также не показали статистически значимых преимуществ относительно плацебо (ПЛ) [16]. Нилотиниб, ингибитор Vcr-Abl тирозин-киназы, продемонстрировал эффективность только при периферическом артрите, но не при аксиальном спондилоартрите [17].

В настоящее время наиболее перспективной терапевтической мишенью для лечения АС считается путь ИЛ23/ИЛ17 [18]. Имеется целый ряд доказательств участия ИЛ17А в патогенезе АС. У пациентов с АС отмечается более высокое содержание ИЛ17-позитивных CD4+ Т-лимфоцитов [19–21]. Содержание некоторых клеток врожденного иммунитета, секретирующих ИЛ17, у пациентов с АС также увеличено. Связываясь с KIR3DL2, измененный HLA-B*27 приводит к увеличению продукции цитокинов в рамках пути ИЛ17 [19].

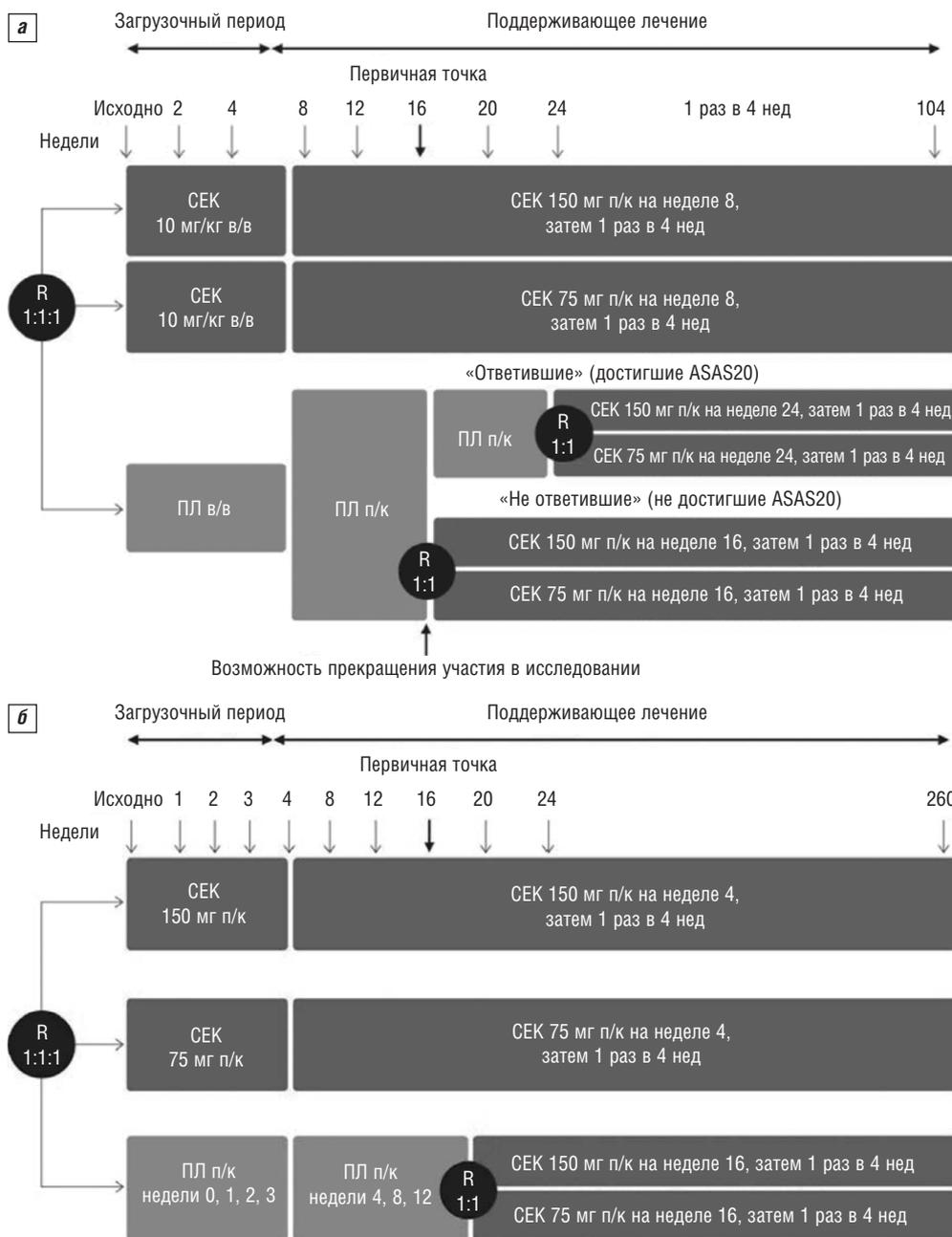
Секукинумаб (СЕК) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывает ИЛ17А, препятствуя его взаимодействию с рецептором и проявлению эффекторных функций. Исследования фазы II показали, что терапия СЕК способствует значимому снижению выраженности симптомов АС и уменьшению воспалительных очагов в тканях позвоночника по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [22].

В настоящей статье обобщены данные двух рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) III фазы — MEASURE 1 и MEASURE 2 [23] — по изучению эффективности и безопасности СЕК и приводится их сравнение с результатами, полученными у российских пациентов с активным АС, вошедших в названные РКИ.

Материал и методы

Два международных слепых РКИ, MEASURE 1 и MEASURE 2 [23], были проведены с целью оценки эффективности и безопасности применения СЕК для терапии активного АС. В этих исследованиях приняли участие 590 пациентов с активным АС. Они получали СЕК ($n=394$) или ПЛ ($n=196$).

Продолжительность MEASURE 1 составила 2 года, а завершившие его пациенты смогли принять участие в дополнительном плановом исследовании (см. рисунок, а). Продолжительность MEASURE 2 составляет 5 лет (участники получают препарат каждые 4 нед до недели 256; см. рисунок, б).



Дизайн исследований MEASURE 1 (а) и MEASURE 2 (б)

В исследовании MEASURE 1 пациенты были рандомизированы в три группы в соотношении 1:1:1, в соответствии с чем им была назначена терапия (две группы лечения CEK и одна группа ПЛ). Пациенты в группах лечения CEK получали нагрузочную внутривенную дозу, составляющую 10 мг/кг, на исходном этапе, на 2-й и 4-й неделях. Затем препарат вводится подкожно в дозе 150 или 75 мг каждые 4 нед. В исследовании MEASURE 2 пациенты были рандомизированы в три экспериментальные группы: ПЛ, CEK 150 или 75 мг. Пациенты получали нагрузочную дозу CEK 10 мг/кг подкожно на исходном этапе, на 1, 2, 3-й неделях, а затем поддерживающую дозу каждые 4 нед.

В исследовании MEASURE 1 пациентам группы ПЛ, не достигшим 20% улучшения по критериям ASAS (ASAS20), начинали лечение CEK через 16 нед, а тем, у кого на 16-й неделе ответ ASAS20 был получен, — через 24 нед. В MEASURE 2 пациентам группы ПЛ CEK был

назначен через 16 нед независимо от наличия или отсутствия эффекта терапии. В обоих исследованиях пациентов из группы ПЛ при переводе на терапию CEK повторно рандомизировали в группы в соотношении 1:1 для получения CEK 150 или 75 мг подкожно каждые 4 нед.

Основные критерии включения в MEASURE 1 и MEASURE 2:

- AC, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям, у пациентов старше 18 лет;
- BASDAI >4;
- боль в позвоночнике ≥40 мм при оценке по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм);
- неадекватный ответ на терапию НПВП с применением максимальной рекомендованной дозы после как минимум 3 мес, непереносимость, токсичность или наличие противопоказаний для назначения НПВП.

Критерии исключения:

- полный анкилоз позвоночника;
- наличие сопутствующих воспалительных заболеваний в стадии обострения, включая воспалительные заболевания кишечника или увеит;
- недавно перенесенные генерализованные инфекции, за исключением простудных заболеваний, а также сопутствующие заболевания, которые, по мнению врача-исследователя, ослабляют иммунную реакцию организма и/или могут привести к неприемлемому риску иммуномодулирующей терапии;
- злокачественное новообразование или лимфо-пролиферативное заболевание в анамнезе (либо злокачественное новообразование, за исключением леченой базальноклеточной карциномы, актинического кератоза, цервикальной карциномы *in situ*, а также состояние после удаления неинвазивных злокачественных полипов толстого кишечника);
- ранее проведенная антилимфоцитарная терапия, лечение любыми, отличными от ингибиторов ФНО α , генно-инженерными биологическими препаратами, а также терапия, направленная на уменьшение содержания любых клеток, или недавняя вакцинация живыми вакцинами. У пациентов, ранее получавших ингибиторы ФНО α , должен был присутствовать неадекватный ответ на лечение или непереносимость как минимум одного из этих препаратов.

Пациентам, включенным в исследования, было разрешено продолжать лечение следующими лекарственными средствами в стабильных дозах: НПВП, метотрексат (≤ 25 мг/нед), сульфасалазин (≤ 3 г/сут), системные глюкокортикоиды (≤ 10 мг/сут в пересчете на преднизолон).

Рандомизация была стратифицирована в зависимости от предшествовавшего опыта приема ингибиторов ФНО α : выделялись пациенты, ранее их не получавшие, и пациенты с неадекватным ответом на эти препараты.

По окончании 4-недельного скрининга больные были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в три группы в каждом из исследований. Пациенты и исследователи не были осведомлены о характере назначенного лечения.

Российская популяция была представлена суммарно 107 пациентами, из них 44 получали СЕК в MEASURE 1 и 29 – в MEASURE 2, число российских пациентов, получавших ПЛ в двух исследованиях, составило 34.

Показатели эффективности. В обоих исследованиях основным показателем эффективности была доля пациентов, удовлетворяющих критериям ответа ASAS20 (улучшение как минимум на 20% и абсолютное улучшение на 1 пункт и более по 10-балльной шкале как минимум в трех из четырех блоков вопросов ASAS, отсутствие ухудшения на 20% и более и на 1 пункт и более в оставшемся блоке вопросов по 10-балльной шкале) на 16-й неделе.

Дополнительными показателями эффективности служили:

- 1) процент пациентов, достигших
 - ASAS40 (улучшение на 40% и более и абсолютное улучшение хотя бы на 2 пункта по 10-балльной шкале как минимум в трех из четырех блоков вопросов ASAS, отсутствие ухудшения в оставшемся блоке вопросов),

- ASAS5/6 (улучшение на 20% и более как минимум в пяти из шести блоков вопросов: общая оценка пациентом, боль в спине, функционирование, воспаление, содержание С-реактивного белка (СРБ), подвижность позвоночника (боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника),
- частичной ремиссии ASAS (не более 2 баллов по каждому из четырех основных блоков вопросов ASAS);

2) динамика содержания на момент оценки относительно исходного уровня;

3) абсолютное изменение следующих показателей относительно исходного уровня:

- общий счет BASDAI,
- общий счет оценки физической составляющей по опроснику SF-36 (Short form-36 physical component summary – Опросник для определения индекса физического здоровья, краткая форма-36),
- оценка по шкале ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life – Опросник для оценки качества жизни при анкилозирующем спондилите).

Кроме того, в течение всего времени исследований оценивали общую безопасность и переносимость.

Статистический анализ. Анализ данных, полученных в общей когорте, выполнялся согласно заранее определенному плану; оценка показателей эффективности осуществлялась в иерархической последовательности. Субанализ российской популяции выполнялся ретроспективно по каждому из обозначенных показателей эффективности без соблюдения иерархической последовательности. При оценке групп с недостающими данными или с досрочно прекратившими лечение пациентами как на 16-й, так и на 52-й неделе использовали строгий метод, при котором недостающие данные были заменены данными об отсутствии ответа на лечение (non-Responders Imputation).

Показатели эффективности анализировали с использованием программного обеспечения SAS в соответствии с predetermined планом. В каждом исследовании в анализ первичных и вторичных конечных точек оценки эффективности на 16-й неделе были включены все пациенты в соответствии с лечением, назначенным при рандомизации, в целях поддержания групповой вероятности ошибки первого рода. При анализе общей когорты на уровне 5% использовались методики множественной проверки статистических гипотез. В соответствии с predetermined планом анализ дополнительных показателей эффективности в каждой исследуемой группе в общей когорте был возможен, только если превосходство по основному показателю эффективности отдельно для каждого режима лечения СЕК относительно ПЛ было значимо на уровне 0,025. В соответствии с заранее заданной иерархической последовательностью проверки гипотез, статистическая значимость каждого дополнительного показателя эффективности в случае достижения превосходства над ПЛ по основному показателю эффективности анализировалась в такой последовательности: ASAS40, СРБ, ASAS5/6, BASDAI, SF-36 PCS, ASQoL и частичная ремиссия по ASAS.

Если по какому-либо из них не было статистически значимых различий по сравнению с ПЛ, все последующие также считали незначимыми.

Стратегию последовательной иерархической оценки применяли только на 16-й неделе в общей когорте. Данные по российской субпопуляции не были скорректированы с учетом множественности испытаний.

Бинарные (ответ/нет ответа) показатели эффективности, включая основной, оценивали методом логистической регрессии, где лечение и прием ингибиторов ФНО α служили факторами, а масса тела — ковариатой. Вычисляли отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ) и величину p .

Пациенты считались не ответившими на терапию в случае отсутствия данных об ответе на терапию или досрочного прекращения лечения, независимо от причины отсутствия данных и фактического ответа субъектов на лечение на основании имеющихся данных наблюдения.

Для непрерывных переменных значение p в случае отсутствия данных о некоторых пациентах или в случае наличия досрочно прекративших лечение пациентов вычислялось с помощью модели со смешанными эффектами для повторных измерений (Mixed Model Repeated Measures, MMRM). Режим терапии, данные о визитах и применение ингибиторов ФНО α в анамнезе рассматривались в качестве факторов, масса тела и исходные значения конечных точек — в качестве непрерывных переменных (ковариат). Условия взаимодействия в использованном неструктурированном ковариационном анализе включали группу исследования и исходные значения согласно визиту оценки.

При анализе изменения концентрации СРБ использовали логарифмическое отношение значения уровня СРБ при оценке конечной точки к исходному значению с целью нормализации распределения уровня СРБ при каждой оценке.

Безопасность оценивали в течение всего периода исследования. В анализе безопасности участвовали все пациенты, получившие по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата; результаты обобщены описательно.

Эффективность и безопасность применения СЕК в российской субпопуляции оценены в результате *post-hoc*-анализа данных РКИ MEASURE 1 и MEASURE 2.

Результаты

Эффективность. В исследованиях MEASURE 1 и MEASURE 2 благодаря рандомизации группы были сопоставимы по исходным характеристикам. Примерно 2/3 пациентов в обоих исследованиях ранее не получали ингибиторы ФНО α , и менее 15% принимали метотрексат. В российской субпопуляции в исследовании MEASURE 1 около 89% в группе 150 мг СЕК и 92% пациентов в группе 75 мг СЕК ранее не получали ингибиторы ФНО α , а в MEASURE 2 — соответственно 53 и 64% в группах 150 и 75 мг СЕК. В целом пациенты российской субпопуляции составили около 1/5 общего числа участников в каждом из исследований.

Превосходство над ПЛ по основному показателю эффективности в общей когорте было достигнуто к 16-й неделе в обеих группах лечения СЕК в MEASURE 1 и в группе СЕК 150 мг в MEASURE 2. Частота ответа ASAS20 в MEASURE 1 составила 61 и 60% при назначении 150 и 75 мг ($p < 0,001$) соответственно. В MEASURE 2 в группе СЕК 150 мг 61% пациентов достигли ASAS20 ($p < 0,001$). Высокая эффективность СЕК была продемонстрирована уже на 1-й неделе лечения как в исследовании

MEASURE 1 в обеих изучаемых дозах, так и в MEASURE 2 в группе СЕК 150 мг. В исследовании MEASURE 2 в группе, получавшей СЕК в дозе 75 мг, статистически значимые различия относительно ПЛ по частоте достижения ASAS20 продемонстрированы не были, поэтому последующие показатели эффективности в данной группе общей когорты не анализировались [23].

Все предопределенные дополнительные показатели эффективности — ASAS40, СРБ, ASAS5/6, BASDAI, ASQoL и частичная ремиссия по ASAS на 16-й неделе — продемонстрировали в исследовании MEASURE 1 достоверное преимущество обоих режимов лечения СЕК (10 мг/кг внутривенно \rightarrow 75 мг подкожно и 10 мг/кг внутривенно \rightarrow 150 мг подкожно) по сравнению с ПЛ.

В MEASURE 2 значимо более высокая эффективность СЕК в дозе 150 мг по сравнению с ПЛ на 16-й неделе была продемонстрирована в отношении ASAS40, СРБ, ASAS5/6, BASDAI, SF-36 PCS и ASQoL ($p < 0,001$), но частота частичной ремиссии по ASAS при использовании СЕК и ПЛ существенно не различалась.

73,2% пациентов в исследовании MEASURE 1 и 61,6% пациентов в исследовании MEASURE 2 ранее не получали ингибиторы ФНО α . В общей когорте достоверное преимущество СЕК по частоте ASAS20 в сравнении с ПЛ было достигнуто как в MEASURE 1, так и в MEASURE 2 независимо от предшествующего приема ингибиторов ФНО α . В MEASURE 1 доля пациентов с ответом ASAS20, ранее не получавших эти препараты, составила 66,3 и 60% соответственно в подгруппах СЕК 150 или 75 мг (в группе ПЛ — 32,6%; $p < 0,01$). В том же исследовании 45,5% ($p < 0,05$) и 58,8% ($p < 0,001$) пациентов с неадекватным ответом на предшествующую терапию ингибиторами ФНО α достигли ответа ASAS20 в подгруппах СЕК 150 и 75 мг соответственно (в группе ПЛ — 18,2%). В исследовании MEASURE 2 в группе СЕК 150 мг ответ ASAS20 был достигнут у 68,2% пациентов, не получавших ингибиторы ФНО α (в группе ПЛ — 31,1%; $p < 0,001$) и 50% (в группе ПЛ — 24,1%; $p < 0,05$) в подгруппе пациентов, получавших ранее эти препараты. Через 16 нед по большинству показателей эффективность СЕК у пациентов, ранее не получавших ингибиторы ФНО α , была выше, чем у больных с неадекватным ответом на анти-ФНО α -терапию в анамнезе. Так, в MEASURE 1 в группе СЕК 150 мг ASAS40 достигло 48,9% (в группе ПЛ — 15,7%; $p < 0,0001$) пациентов, не получавших ингибиторы ФНО α , и 21,4% (в группе ПЛ — 6,1%; $p < 0,05$) пациентов с неадекватным ответом на эту терапию в анамнезе; на фоне лечения СЕК 75 мг — соответственно 34,4% ($p < 0,01$) и 21,4% ($p < 0,05$). В исследовании MEASURE 2 частота достижения ASAS40 в группе СЕК 150 мг у пациентов, получавших и не получавших ранее ингибиторы ФНО α , была достоверно выше, чем в группе ПЛ: соответственно 43,2% ($p < 0,05$) и 25,0% ($p < 0,01$).

Ретроспективный анализ результатов, полученных в российской субпопуляции, показал, что эффективность СЕК при лечении АС полностью соответствует эффективности, продемонстрированной в общей когорте исследований MEASURE 1 и MEASURE 2. На фоне терапии СЕК в российской субпопуляции было отмечено быстрое клиническое улучшение. В MEASURE 1 на 16-й неделе 52,6% ($p = 0,043$) и 64% ($p = 0,0015$) пациентов в российской субпопуляции достигли ASAS20 в группах 150 и 75 мг СЕК соответственно. В MEASURE 2 в группе

СЕК 150 мг ответ ASAS20 наблюдался в 66,7% случаев ($p=0,0063$). В группе ПЛ через 16 нед при совокупном анализе MEASURE 1 и MEASURE 2 ASAS20 был достигнут у 29,4% больных.

Клинический ответ, наблюдаемый на 16-й неделе, у пациентов, изначально рандомизированных в группы лечения СЕК, сохранялся в течение 52 нед. Частота достижения ASAS20 в российской субпопуляции на 52-й неделе составила 63,2 и 68% в MEASURE 1 и MEASURE 2 ASAS20 был достигнут у 29,4% больных.

Дальнейший анализ дополнительных показателей эффективности показал, что после 16 нед терапии ответа ASAS40 достигли 36,8 и 46,7% пациентов в группах СЕК 150 мг в MEASURE 1 и MEASURE 2 соответственно. К 52-й неделе ASAS40 достигли 52,6% пациентов в MEASURE 1 и 60% пациентов в MEASURE 2 из групп СЕК 150 мг. Частота ответа ASAS5/6 на 16-й неделе в MEASURE 1 составила 42,1% ($p=0,0249$) и 52,0% ($p=0,0013$) в группах СЕК 150 и 75 мг соответственно. В MEASURE 2 в группе СЕК 150 мг ASAS5/6 достигли 53,3% пациентов ($p=0,0135$), через 52 нед – 57,9; 52 и 73,3% соответственно. При этом частота ответа в группе ПЛ составила 17,6%. Снижение абсолютного содержания уровня СРБ по сравнению с исходным уровнем в MEASURE 1 в группах 150 и 75 мг и в MEASURE 2 в группе СЕК 150 мг было более значительным, чем в группе ПЛ, и составило в среднем 14,37 г/л ($p<0,0001$), 12,07 г/л ($p<0,0001$) и 23,72 г/л ($p<0,0001$) соответственно. Отношение уровня СРБ на 52-й неделе к его исходному уровню в начале исследования подтвердило долгосрочную эффективность СЕК и составило 0,34; 0,25 и 0,29 в группах СЕК 150 и 75 мг в MEASURE 1 и СЕК 150 мг в MEASURE 2 соответственно. В общей когорте отношение концентрации СРБ на 52-й неделе к исходным значениям равнялось 0,49 и 0,46 в MEASURE 1 в группах СЕК 150 и 75 мг соответственно и 0,46 в группе СЕК 150 мг без предварительной внутривенной нагрузочной дозы.

Абсолютное улучшение по индексу BASDAI через 16 нед было статистически значимо больше в группах СЕК 150 мг (-2,09; $p=0,0003$) и 75 мг (-1,58; $p=0,0027$) в MEASURE 1 и в группе СЕК 150 мг в MEASURE 2 (-2,53; $p=0,0006$) по сравнению с ПЛ. Позднее это улучшение сохранялось, и через 52 нед в MEASURE 1 оно составило -2,46 в группе СЕК 150 мг и -1,89 в группе СЕК 75 мг, а в MEASURE 2 его значение равнялось -3,71 в группе СЕК 150 мг. В MEASURE 1 47,4% и 36% пациентов достигли BASDAI50 к 52-й неделе терапии СЕК в дозах 150 и 75 мг соответственно, в MEASURE 2 при дозе СЕК 150 мг 60% достигли BASDAI50 к 52-й неделе. При назначении СЕК в MEASURE 1 частичная ремиссия по ASAS наступала статистически значимо чаще, чем при использовании ПЛ: 15,8% ($p=0,0519$) и 28% ($p=0,0030$) в группах 150 и 75 мг соответственно. Это улучшение поддерживалось в течение всего периода наблюдения, и на 52-й неделе частота частичной ремиссии по ASAS составила 21 и 24% в MEASURE 1 в группах СЕК 150 и 75 мг соответственно и 33,3% в группе СЕК 150 мг в MEASURE 2.

Таким образом, как при анализе общей когорты, так и при post-hoc-анализе российской субпопуляции эффек-

тивность, достигнутая при лечении СЕК на 16-й неделе, сохранялась до 52-й недели терапии в исследованиях MEASURE 1 и MEASURE 2.

Безопасность. Неблагоприятные реакции (НР), отмеченные как в плацебоконтролируемом периоде, так и на более поздних этапах наблюдения, как в общей когорте, так и в российской субпопуляции, свидетельствуют о приемлемом профиле безопасности и хорошей переносимости СЕК у пациентов с АС.

Частота всех НР в общей когорте в течение плацебоконтролируемого периода была сопоставима в совокупной группе СЕК и в группе ПЛ. Так, в объединенной группе лечения СЕК в MEASURE 1 частота НР составила 68%, а в группе ПЛ – 56%, в MEASURE 2 – 61 и 64% соответственно. Частота развития инфекций в группе СЕК была выше, чем на фоне ПЛ (соответственно 30 и 12% в MEASURE 1; 32 и 27% в MEASURE 2).

В исследовании MEASURE 1 частота серьезных НР (СНР), скорректированная по воздействию препарата, составила 8,0 и 8,6 на 100 пациенто-лет в группах СЕК 150 и 75 мг соответственно. В группе ПЛ частота СНР составила 12,1 на 100 пациенто-лет. Частота развития инфекций составила 73,5; 59,4 и 41,5 на 100 пациенто-лет на фоне лечения СЕК 150 мг, СЕК 75 мг и ПЛ соответственно. В MEASURE 2 частота СНР, скорректированная по воздействию препарата, составила 6,6; 7,7 и 14 на 100 пациенто-лет в группах СЕК 150 мг, СЕК 75 мг и ПЛ соответственно. Частота развития инфекций составила 60,5; 89,1 и 111,8 на 100 пациенто-лет в группах СЕК в дозах 150, 75 мг и ПЛ соответственно. Таким образом, при оценке всего периода наблюдения частота СНР и прекращения участия по причине НР в группах СЕК и ПЛ была сопоставима; кроме того, ни один участник не выбыл из исследования по причине серьезной инфекции.

В российской популяции общая частота всех зарегистрированных НР в обоих исследованиях была сопоставима в группах СЕК и ПЛ, составив соответственно 69,9 и 67,6%. Кроме того, в российской популяции при лечении СЕК был зарегистрирован всего один случай СНР (увеит в группе СЕК 150 мг в MEASURE 1) и две СНР в группе ПЛ (острый пиелонефрит и парез голосовых связок; см. таблицу). Таким образом, профиль безопасности СЕК в российской популяции полностью согласуется с глобальными результатами, и, так же как и в общей выборке, частота развития НР при лечении СЕК и ПЛ сопоставима.

В российской популяции, как и в общей когорте MEASURE 1 и MEASURE 2, отмечена сопоставимая частота развития несерьезных инфекций и инвазий (паразитных инфекций) у пациентов с АС в группах СЕК и ПЛ: 30,1% против 29,4%, при этом группа ПЛ анализировалась только до 16-й/24-й недели (в зависимости от ответа), поскольку затем пациенты из группы ПЛ переводились на терапию СЕК. Чаще всего при лечении СЕК (любая доза, объединенные данные) сообщалось о назофарингитах (7 случаев), ринитах (три случая), синуситах и фарингитах (по два случая; см. таблицу). Кроме того, в группе СЕК сообщалось о развитии лабиального герпеса (три случая и один случай в группе ПЛ; см. таблицу), при этом ни один случай не был признан СНР и не привел к досрочному выбыванию из исследования.

В общей когорте на фоне лечения СЕК наблюдалось лишь два случая кандидоза (0,5%) в течение первых

16 нед, при этом объединенная частота развития кандидоза, скорректированная по воздействию препарата, у пациентов, получавших СЕК в обоих исследованиях, составила 0,9 на 100 пациенто-лет воздействия; в российской субпопуляции сообщений о случаях кандидоза не поступало.

В общей когорте у трех пациентов выявлена нейтропения 3-й степени в группе СЕК 75 мг в MEASURE 1 и у одного в группе СЕК 150 мг в исследовании MEASURE 2. В MEASURE 1 наблюдалась нейтропения 4-й степени у одного пациента (в группе СЕК 75 мг подкожно). Данные НР не привели к отмене препарата. В российской популяции в группе СЕК не было зарегистрировано ни одного случая нейтропении.

Кроме того, в российской популяции не было зарегистрировано ни одной сердечно-сосудистой НР, ни одного онкологического заболевания, ни одного случая болезни Крона.

СЕК обладает низким иммуногенным потенциалом. Так, в общей когорте антитела к нему были выявлены на 52-й неделе у двух пациентов, получавших СЕК в дозе 150 мг подкожно в MEASURE 1. Ни у одного из пациентов не отмечено снижения ответа ASAS20 или развития аутоиммунных НР. В MEASURE 2 антитела к СЕК выявлены не были [22].

На фоне приема СЕК в MEASURE 1 был зарегистрирован один случай беременности. Пациентка принимала СЕК с 27.02.2012 по 28.03.2013 в дозе 150 мг согласно протоколу исследования. Причиной прекращения терапии СЕК явилась беременность. Последняя менструация началась 27.02.2013. Беременность разрешилась 25.11.2013 с помощью кесарева сечения. Новорожденный не обладал никакими отклонениями, пол новорожденного – мужской, масса тела – 3,5 кг, рост – 54 см, по шкале Апгар новорожденный набрал 8/9 баллов.

Обсуждение

Применение СЕК подкожно в дозе 150 мг без предварительной внутривенной нагрузочной дозы (10 мг/кг) или в дозах 150 и 75 мг с предварительной внутривенной нагрузочной дозой приводило к значительному уменьшению симптомов АС, что согласуется с данными, полученными во II фазе исследований [22]. Полученный на 24-й неделе ответ сохранялся на протяжении всего анализируемого периода (вплоть до 52-й недели) как в общей когорте, так и в российской популяции, что было показано с помощью ретроспективного анализа. Эти данные позволяют утверждать, что, при назначении СЕК по 150 мг внутривенное введение нагрузочной дозы (MEASURE 1) не обеспечивало существенного повышения эффективности по сравнению с его подкожным введением (MEASURE 2). Однако внутривенное введение нагрузочной дозы в группе СЕК 75 мг значительно повышало эффективность лечения и позволяло получить результат, сопоставимый с таковым при назначении СЕК по 150 мг. Напротив, в исследовании MEASURE 2 при введении СЕК по 75 мг без внутривенной нагрузочной дозы его эффективность не отличалась от ПЛ ни в общей когорте, ни в российской популяции.

В настоящее время ингибиторы ФНО α являются единственными одобренными биологическими препаратами для лечения АС при отсутствии ответа на другие

виды терапии, однако у большей доли пациентов они приводят к повышению риска развития НР или являются недостаточно эффективными. В РКИ MEASURE 1 и MEASURE 2 было продемонстрировано, что клиническое улучшение на фоне СЕК отмечалось не только у пациентов, ранее не получавших ингибиторы ФНО α , но и у больных с неадекватным ответом и/или непереносимостью предшествующей терапии ингибиторами ФНО α .

Профиль безопасности СЕК, наблюдавшийся в MEASURE 1 и MEASURE 2, согласуется с таковым в ранее проведенных исследованиях [22, 24]. Как в общей когорте, так и в российской популяции суммарное количество зарегистрированных НР в группах СЕК было сопос-

Абсолютная и относительная частота НР, зарегистрированных в ходе клинических исследований MEASURE 1 и MEASURE 2, n (%)

НР	Все группы	
	СЕК	ПЛ
СНР	1 (1,4)	2(5,9)
Болезни глаза:		
увеит	1 (1,4)	0
Инфекции и инвазии:		
острый пиелонефрит	0	1 (2,9)
острый пиелонефрит	0	1 (2,9)
Заболевания нервной системы:		
парез голосовых связок	0	1 (2,9)
Другие НР	51 (69,9)	23 (67,6)
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем:		
анемия	2 (2,7)	1 (1,9)
эозинофилия	2 (2,7)	0
лейкопения	1 (1,4)	0
тромбоцитопения	1 (1,4)	0
лейкоцитоз	0	1 (2,9)
Нарушения со стороны сердца:		
стенокардия	0	1 (2,9)
стенокардия	0	1 (2,9)
Болезни глаза:		
катаракта	7 (9,6)	1 (2,9)
катаракта	2 (2,7)	0
аллергический конъюнктивит	1 (1,4)	0
глазная боль	1 (1,4)	0
иридоциклит	2 (2,7)	0
воспаление мейбомиевых желез	1 (1,4)	0
увеит	2 (2,7)	1 (2,9)
Инфекции и инвазии:		
ринит	22 (30,1)	10 (29,4)
ринит	3 (4,1)	2 (5,9)
синусит	2 (2,7)	0
назофарингит	7 (9,6)	4 (11,8)
пневмония	1 (1,4)	0
трахеобронхит	1 (1,4)	1 (2,9)
острый тонзиллит	1 (1,4)	1 (2,9)
бактериальная инфекция	1 (1,4)	0
бронхит	1 (1,4)	1 (2,9)
конъюнктивит	1 (1,4)	0
рожистое воспаление	0	1 (2,9)
простой герпес	1 (1,4)	0
герпесвирусная инфекция	1 (1,4)	0
грипп	1 (1,4)	0
крупозная пневмония	1 (1,4)	0
оральный герпес	3(4,1)	1 (2,9)
фарингит	2(2,7)	1 (2,9)
острый пиелонефрит	0	1 (2,9)
инфекции дыхательных путей	1 (1,4)	0
вирусные инфекции дыхательных путей	1 (1,4)	0
трахеит	0	1 (2,9)

тавимо с их частотой в группе ПЛ. Однако необходимо отметить, что механизм действия СЕК основан на селективном ингибировании ИЛ17А, который играет важную роль в нормальном иммунном ответе, в частности, в защите от проникновения микроорганизмов сквозь слизистые оболочки [25–27]. С этим связана более высокая частота инфекций на фоне применения СЕК по сравнению с ПЛ, однако ни одна НР не привела к прекращению терапии СЕК.

Известно, что применение ингибиторов ФНО α связано с увеличением риска развития туберкулеза. В MEASURE 1 и MEASURE 2 приняли участие 30 пациентов с латентной формой туберкулеза, при этом ни в одном исследовании не сообщалось о новом случае заболевания или рецидиве туберкулеза.

По некоторым данным, применение ингибиторов ФНО α может быть связано с повышением риска развития онкологических заболеваний [28], поэтому необходим тщательный мониторинг новых препаратов, действие которых опосредовано влиянием на иммунную систему. В российской субпопуляции ни в MEASURE 1, ни в MEASURE 2 не сообщалось о случаях онкологических заболеваний. Однако в общей популяции MEASURE 1 сообщалось о 4 случаях онкологических заболеваний: В-клеточная лимфома (у пациента в группе СЕК 75 мг подкожно), рак молочной железы (у пациентки, получавшей СЕК в дозе 150 мг подкожно), переходноклеточная карцинома мочевого пузыря (у пациента в группе СЕК 150 мг подкожно) и лимфома (в группе ПЛ). В MEASURE 2 сообщалось об одном случае злокачественной меланомы (у пациента в группе СЕК 150 мг подкожно). За исключением В-клеточной лимфомы, ни одно СНР не было связано с исследуемым препаратом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60 [Erdes SF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Гайдюкова ИЗ, Ребров АП, Оттева ЭН и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):67-74 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Otteva EN, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, monitoring their efficacy and safety (draft guidelines of the expert spondyloarthritis diagnosis and treatment group). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1S):67-74 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-67-74
3. Лапшина СА, Дубинина ТВ, Бадюкин ВВ и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):75-9 [Lapshina SA, Dubinina TV, Badokin VV, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1S):75-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-75-79
4. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet (Lond)*. 2002;359(9313):1187-93. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08215-6
5. Davis JC, van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3230-6. doi: 10.1002/art.11325
6. Inman RD, Davis JC, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3402-12. doi: 10.1002/art.23969
7. Landewe R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):39-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204231
8. Van der Heijde D, Dijkman B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):582-91. doi: 10.1002/art.20852
9. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2136-46. doi: 10.1002/art.21913
10. Van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. PubMed – NCBI. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3063-70. doi: 10.1002/art.23901

Кроме того, в российской субпопуляции не было выявлено ни одного нежелательного сердечно-сосудистого явления. В общей когорте частота значительных кардиоваскулярных НР, скорректированная по воздействию препарата, за весь период терапии (объединенные данные двух исследований) составила 0,43 на 100 пациенто-лет. При псориатическом артрите она составляла 0,57 на 100 пациенто-лет [29].

Таким образом, СЕК характеризуется благоприятным профилем безопасности и продемонстрировал значительную эффективность при лечении АС в российской субпопуляции больных, при этом ответ по ключевым клиническим параметрам наблюдается уже на первой неделе терапии и сохраняется на протяжении всего периода лечения. Данные результаты свидетельствуют о важной роли пути ИЛ17А в патогенезе АС.

Благодарности

Авторы выражают благодарность компании Новартис за предоставление первичных данных для проведения субанализа результатов пациентов, включенных в исследования MEASURE 1 и MEASURE 2.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

11. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet (Lond)*. 2011;377(9783):2127-37. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60071-8
12. Sieper J, Braun J, Kay J, et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1051-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204963
13. Song I-H, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1108-10. doi: 10.1136/ard.2010.145946
14. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):296-8. doi: 10.1136/ard.2004.023176
15. Song I-H, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1290-7. doi: 10.1002/art.27383
16. Pathan E, Abraham S, van Rossen E, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1475-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201915
17. Wendling D. An overview of investigational new drugs for treating ankylosing spondylitis. *Expert Opin Invest Drugs*. 2016;25(1):95-104. doi: 10.1517/13543784.2016.1116519
18. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):545-52 [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):545-52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1547
19. Bowness P, Ridley A, Shaw J, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol (Baltimore)*. 2011;186(4):2672-80. doi: 10.4049/jimmunol.1002653
20. Kenna T, Davidson S, Duan K, et al. Enrichment of circulating interleukin-17-secreting interleukin-23 receptor-positive γ/δ T cells in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1420-9. doi: 10.1002/art.33507
21. Shen H, Goodall J, Hill Gaston J. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1647-56. doi: 10.1002/art.24568
22. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (Lond)*. 2013;382(9906):1705-13. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61134-4
23. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17a inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 2015;373:2534-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066
24. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371(4):326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258
25. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting. *Trends Mol Med*. 2016;22(3):230-41. doi: 10.1016/j.molmed.2016.01.001
26. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(10):763-76. doi: 10.1038/nrd3794
27. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science (New York)*. 2011;332(6025):65-8. doi: 10.1126/science.1200439
28. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Amer Acad Dermatol*. 2009;60(6):1001-17. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.031
29. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):326-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205675

Бессимптомные компрессионные переломы позвонков у женщин в постменопаузе с системной красной волчанкой

Шкиреева С.Ю.^{1,2}, Лесняк О.М.², Зоткин Е.Г.^{1,2}

¹СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹190068 Санкт-Петербург, Большая Подъячская ул., 30; ²191015 Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

¹Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg, Russia; ²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

¹30, Bolshaya Pod'yacheskaya St., Saint Petersburg 119068; ²47, Piskarevsky Pr., Saint Petersburg 191015, Russia

Контакты: Светлана Юрьевна Шкиреева; shkireyeva@mail.ru

Contact: Svetlana Shkireeva; shkireyeva@mail.ru

Поступила 08.08.16

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание, наиболее часто возникающее у женщин. Совершенствование методов лечения СКВ привело к существенному увеличению продолжительности жизни больных, поэтому на первый план стали выдвигаться проблемы осложнений как самого заболевания, так и его терапии. Наиболее частые осложнения СКВ среди поражений костно-мышечной системы — остеопороз (ОП) и связанные с ним компрессионные переломы позвонков (КПП). Однако только треть таких переломов имеют клинические проявления и заставляют пациента обратиться за медицинской помощью. Большая часть КПП остаются невыявленными по причине их бессимптомного течения или скудной симптоматики. Вопрос о влиянии различных факторов (пол, возраст, наличие менопаузы и др.) на частоту развития КПП у пациентов с СКВ остается открытым. Следует ожидать, что у женщин с СКВ в постменопаузе частота КПП может быть существенно выше, чем в популяции.

Цель исследования — определить частоту и оценить роль различных факторов в развитии бессимптомных переломов позвонков у пациентов с СКВ в постменопаузе (ретроспективное исследование).

Материал и методы. Обследовано 86 женщин (средний возраст $59 \pm 7,9$ года) в постменопаузе с диагнозом СКВ, соответствующим критериям SLICC (The Systemic Lupus Collaborating Clinics, 2012). Средняя длительность заболевания и менопаузы составила $15 \pm 8,3$ и $12,8 \pm 7$ года соответственно. Все пациентки с СКВ получали терапию глюкокортикоидами (ГК) более 12 мес (в среднем $159,7 \pm 90,9$ мес) в дозе 15 ± 5 мг/сут в пересчете на преднизолон и имели невысокую активность заболевания (средний индекс SLEDAI-2K $5,1 \pm 3,9$ балла). Индекс повреждения СКВ (ACR Damage Index) составил в среднем $5,5 \pm 2,6$ балла. Всем пациенткам была выполнена морфометрия позвоночника (Vertebral Fracture Assessment, VFA) на костном денситометре (Hologic Explorer) с целью выявления КПП в грудном и поясничном отделах. При этом рассчитывали и сравнивали между собой переднюю, среднюю и заднюю высоты позвонков Th_{IV-LV} , а также высоту каждого позвонка с нижележащим позвонком. Если различия в высотах позвонков составляли $>20-25\%$ в переднем, среднем или заднем размере, то такую деформацию считали КПП. Измерение минеральной плотности кости (МПК) в бедре и позвоночнике проводили на костном рентгеновском денситометре.

Результаты. КПП методом VFA были выявлены у 40 пациенток с СКВ (46,5%), при этом у 22 из них (55%) — впервые, поскольку не имели значимых клинических проявлений. Наиболее часто КПП встречались в среднегрудном отделе позвоночника (Th_{VI-IX}). Все пациентки с бессимптомными КПП имели перелом только одного позвонка. Пациентки с наличием КПП имели большую продолжительность СКВ и длительность менопаузы, чаще получали терапию цитостатиками, у них были выше кумулятивная доза и длительность терапии ГК. Они также имели более высокий индекс повреждения и более низкие значения МПК L_{1-IV} по сравнению с пациентками без КПП ($p < 0,05$). Ни активность СКВ, ни МПК бедра не ассоциировались с КПП ($p > 0,05$).

Выводы. Частота выявления КПП у пациенток с СКВ в постменопаузе приближается к 50%, и примерно каждый второй КПП остается невыявленным. Большая длительность СКВ, менопаузы и терапии ГК, высокие кумулятивные дозы, индекс повреждения и низкие показатели МПК L_{1-IV} были ассоциированы с КПП. VFA является эффективным скрининговым методом, направленным на выявление бессимптомных КПП.

Ключевые слова: системная красная волчанка; остеопороз; компрессионные переломы позвонков; глюкокортикоиды.

Для ссылки: Шкиреева СЮ, Лесняк ОМ, Зоткин ЕГ. Бессимптомные компрессионные переломы позвонков у женщин в постменопаузе с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):26-31.

ASYMPTOMATIC VERTEBRAL COMPRESSION FRACTURES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Shkireeva S.Yu.^{1,2}, Lesnyak O.M.², Zotkin E.G.^{1,2}

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease that most commonly occurs in women. Improved treatments for SLE have led to a substantial increase in the life expectancy of patients, so the problems of complications of both the disease itself and its therapy have come to be top priority. The most common complications of SLE among the musculoskeletal system lesions are osteoporosis and related vertebral compression fractures (VCFs). However, only one third of these fractures has clinical manifestations and causes the patient to seek medical advice. More VCFs remain undetected because they have no or scarce symptoms. The question of the influence of various factors (gender, age, menopause, etc.) on the incidence of VCFs in patients with SLE remains open. It should be expected that in postmenopausal women with SLE, the incidence of VCFs may be considerably higher than that in the population.

Objective: to determine the frequency of and to evaluate the role of various factors in the development of asymptomatic vertebral fractures in postmenopausal women with SLE (a retrospective study).

Subjects and methods. A total of 86 postmenopausal women (mean age, 59 ± 7.9 years) with a diagnosis of SLE, which met the 2012 Systemic Lupus Collaborating Clinics (SLICC) criteria, were examined. The mean duration of the disease and menopause was 15 ± 8.3 and 12.8 ± 7 years, respectively. All the patients with SLE were treated with glucocorticoids (GC) at a dose of 15 ± 5 mg/day calculated with reference to prednisolone for more than 12 months (mean, 159.7 ± 90.9 months) and had a low disease activity (the mean SLEDAI-2K score was 5.1 ± 3.9). The ACR damage index for SLE averaged 5.5 ± 2.6 . All the patients underwent vertebral fracture assessment (VFA) using a Hologic Explorer bone densitometer to identify VCFs in the thoracic and lumbar spine. The anterior, middle, and posterior

heights of $Th_{IV}-L_V$, and the height of each vertebra as well as the underlying vertebra were calculated and compared. If the differences in the anterior, middle, or posterior vertebral heights were $>20-25\%$, this deformation was regarded as VCFs. Bone mineral density (BMD) in the hip and spine was measured with an X-ray bone densitometer.

Results. VFA revealed VCFs in 40 (46.5%) patients with SLE; these were detected for the first time in 22 (55%) patients since they had no significant clinical manifestations. VCFs happened most commonly in the mid-thoracic spine (Th_{VI-IX}). All the patients with asymptomatic VCFs had a fracture of only one vertebra. The patients with VCFs had a longer duration of SLE and menopause, more frequently received cytostatic therapy, and had a higher cumulative dose and a longer duration of GC therapy. They also had a higher damage index and lower BMD values in L_{I-IV} than patients without VCFs ($p < 0.05$). Neither SLE activity nor hip BMD was associated with VCFs ($p > 0.05$).

Conclusion. The detection rate for VCFs is nearly 50% in postmenopausal women with SLE, and about every two VCFs remain undetected. The long duration of SLE, menopause, and GC treatment, a high cumulative dose, a high damage index and low BMD values in L_{I-IV} were associated with VCFs. VFA is an effective screening method to detect asymptomatic VCFs.

Key words: systemic lupus erythematosus; osteoporosis; vertebral compression fractures; glucocorticoids.

For reference: Shkireeva SYu, Lesnyak OM, Zotkin EG. Asymptomatic vertebral compression fractures in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):26-31 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-26-31>

Системная красная волчанка (СКВ) – системное заболевание соединительной ткани аутоиммунной природы, характеризующееся полиорганным поражением. С целью его контроля широко используется иммуносупрессивная, как правило, комбинированная терапия в сочетании с глюкокортикоидами (ГК), применение которой позволило существенно улучшить прогноз жизни и ее качества у пациентов с СКВ. Наиболее частыми осложнениями СКВ среди поражений костно-мышечной системы являются остеопороз (ОП) и связанные с ним компрессионные переломы позвонков (КПП). ОП при СКВ имеет мультифакторную природу, включающую, помимо классических факторов риска (ФР; пожилой возраст, курение, менопауза, предшествующие переломы и др.), системную воспалительную реакцию, метаболические и гормональные нарушения. Существенный вклад в развитие ОП при СКВ вносит терапия ГК. Глюкокортикоидный ОП при СКВ развивается не только в пожилом возрасте, но и у молодых пациенток. Остеопения и ОП при СКВ, по разным данным, встречаются в 25–74% [1, 2] и 1,4–68% случаев соответственно [3]. Наиболее частым осложнением ОП при СКВ являются КПП, которые могут развиваться даже на фоне незначительных изменений минеральной плотности кости (МПК), часто не сопровождаются клиническими проявлениями или же описываются пациентами как привычная боль в спине [4]. Выявление умеренного снижения МПК у таких пациентов затрудняет своевременную диагностику ОП и назначение антиостеопоротической терапии. Бессимптомные КПП описаны у 13,7–30,8% пациентов с СКВ [4–6], однако вопрос о ФР развития таких переломов остается открытым. В проведенных исследованиях группы пациентов с СКВ, в которых проводилась оценка, не разделялись по полу, а у женщин – по наличию менопаузы. Между тем постменопауза относится к главным ФР ОП. Следует ожидать, что у женщин с СКВ в постменопаузе частота КПП позвонков может быть более высокой. Нельзя исключать роль и других ФР, которые при СКВ недостаточно изучены.

Цель исследования – определить частоту и оценить роль различных факторов в развитии бессимптомных переломов позвонков у пациентов с СКВ в постменопаузе.

Материал и методы

Исследование проведено на базе СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25». Обследовано 86 женщин с диагнозом СКВ, подписавших добровольное информированное согласие. У всех пациенток на момент включения в исследование диагноз СКВ соответствовал критериям SLICC 2012 г. [7].

Критерии включения в исследование:

- 1) диагноз СКВ, установленный в соответствии с критериями SLICC 2012 г.;
- 2) женский пол;
- 3) состояние постменопаузы (длительность менопаузы ≥ 1 года до момента включения в исследование).

Всем пациенткам, включенным в исследование, было проведено клинико-инструментальное обследование. Для оценки активности СКВ использовался индекс SLEDAI-2K [8], также определялся индекс повреждения Американской коллегии ревматологов (ACR Damage Index) [9].

Все пациентки были анкетированы с целью выявления ФР ОП. Регистрировалось число падений за последний год. Анализ физической активности проводился путем подсчета времени, затраченного на ежедневные пешие прогулки и домашнюю работу. Время, затраченное на интенсивные физические нагрузки, рассчитывалось отдельно. По материалам первичной документации (историй болезни и амбулаторных карт) был проведен анализ схем лечения. При расчете суммарной дозы ГК принимались во внимание дозы препаратов (преднизолона или метилпреднизолона), принятые в таблетированной форме. Доза метилпреднизолона пересчитывалась на дозу преднизолона путем умножения на коэффициент 1,25. Суммарную дозу ГК рассчитывали путем сложения. Расчет дозы ГК, применявшихся в виде курсов пульс-терапии, проводился отдельно. Рассчитывался индекс 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов (FRAX) с использованием МПК шейки бедра [<http://www.shef.ac.uk>]. При расчете FRAX принимались во внимание повышающие/понижающие коэффициенты в зависимости от дозы ГК [10].

Измерение МПК в бедре и позвончике проводили на костном рентгеновском денситометре (Hologic Explorer). МПК оценивалась в граммах на квадратный сантиметр ($г/см^2$) и по Т-критерию. Позвонки с компрессионной деформацией были удалены из анализа МПК. Оценку МПК проводили согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): Т-критерий выше $-0,9 SD$ рассценивался как норма, Т-критерий от -1 до $-2,4 SD$ – остеопения, Т-критерий $\leq -2,5$ – ОП. Одновременно выполняли морфометрию позвоночника (Vertebral Fracture Assessment, VFA) с целью выявления переломов грудного и поясничного отделов позвоночника. При этом измеряли и сравнивали между собой переднюю, среднюю и заднюю высоты позвонков $Th_{IV}-L_V$, которые в норме должны быть одинаковыми. Кроме того, сравнивали высоту каждого позвонка с высотой нижележащего позвонка, поскольку высота каждого ниже-

расположенного позвонка должна быть на 1–2 мм больше, чем размеры тела позвонка, находящегося выше. Снижение высоты позвонка более чем на 20–25% в переднем, среднем или заднем размере расценивали как КПП [11].

Статистический анализ. Описательная статистика представлена подсчетом средних значений, медиан и стандартных отклонений (δ). Все показатели были проверены на нормальное распределение (тест Колмогорова–Смирнова). Для анализа демографических переменных с нормальным распределением был использован t-критерий (t-тест), для переменных с ненормальным распределением – U-тест Манна–Уитни; χ^2 использовался для сравнения частоты признаков.

Результаты

Характеристика пациентов. Медиана возраста обследованных составила 58 лет (от 47 до 79 лет). Средний возраст наступления менопаузы пришелся на 46 лет, ранняя менопауза (до 45 лет) была отмечена у 23 (26,7%) пациенток. Медиана длительности СКВ составила 13 лет (от 2 до 35 лет). Среди проявлений активности СКВ на момент включения пациенток в исследование чаще встречались кожные высыпания (в 33,7% случаев), изменения суставов (артрит в 22,1% случаев), мышц (миалгии в 20,9% случаев). Диагностически значимое повышение титра антител к ДНК на момент обследования наблюдалось в 62,8% случаев. Индекс активности SLEDAI-2K колебался от 0 до 17 (медиана 4 балла). У 12 (14%) пациенток была отмечена ремиссия СКВ (SLEDAI-2K 0 баллов), у 36 (41,9%) – низкая (SLEDAI-2K 1–5 баллов), у 32 (37,2%) – средняя (SLEDAI-2K 6–10 баллов), у 6 (7%) – высокая активность болезни (SLEDAI-2K 11–19 баллов). Пациенток с очень высокой активностью СКВ (SLEDAI-2K >20 баллов) в группе обследованных не оказалось.

На основании данных анамнеза и анализа амбулаторных карт была проведена оценка поражения органов-мишеней у пациенток с СКВ. Изменения костно-мышечной системы отмечались у каждой второй женщины (n=48;

55,8%) в течение всего периода болезни. Более чем у половины пациенток (n=59; 68,6%) наблюдалось поражение кожи. Поражение центральной нервной системы, легких и глаз было отмечено в 38,4% (n=33), 31,4% (n=27) и 36% (n=31) случаев соответственно. Поражение почек в течение всего периода болезни выявлялось в каждом четвертом случае (n=18; 26,5%). Индекс повреждения ACR колебался между 0 и 12 (медиана 5,5 балла).

Все пациентки, включенные в исследование, не менее 1 года получали ГК. Средняя продолжительность приема ГК составила 159,7 мес (13,3 года). Средняя суммарная доза ГК, полученная за все время болезни, составила 54 074,5 мг (минимум 9000 мг, максимум 169 050 мг) в пересчете на преднизолон, а медиана поддерживающей дозы – 10 мг/сут (от 0 до 30 мг/сут).

На момент обследования 82 (95,3%) пациентки принимали ГК, 51 (59,3%) – получали цитостатики (циклофосфан, азатиоприн), а 40 (46,5%) – аминокинолиновые препараты. Генно-инженерный биологический препарат белимумаб получали две пациентки.

Факторы риска остеопороза и переломов. ФР ОП и низкоэнергетических переломов в обследованной группе приведены в табл. 1.

Практически половина обследованных пациенток указали на факт перенесенного ранее низкоэнергетического перелома, 29 (33,7%) из них имели в анамнезе невертебральный перелом, а 18 (20,9%) – КПП. У 6 (7%) женщин в анамнезе были зарегистрированы как невертебральные переломы, так и КПП. Среди всех низкоэнергетических невертебральных переломов 2/3 составляли переломы предплечья (69%; n=20) и 1/3 – переломы лодыжки (31%; n=9). Все переломы в данной группе больных возникали только на фоне уже установленного диагноза СКВ. Абсолютное большинство низкоэнергетических переломов (n=38; 92,7%) произошли у пациенток в период постменопаузы.

Каждая третья пациентка с СКВ курила в течение жизни, при этом на фоне заболевания отказались от этой вредной привычки только половина. У каждой четвертой женщины с СКВ была отмечена ранняя менопауза. Почти 40% пациенток отметили факт падения, число их доходило до трех в год.

В группе обследованных не было злоупотребляющих алкоголем, а также пациенток со значимой сопутствующей патологией щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта и почек (скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин).

Согласно калькулятору FRAX медиана 10-летнего риска основных остеопоротических переломов составила 20% (от 8,7 до 57%), а медиана 10-летнего риска перелома проксимального отдела бедренной кости – 1,7% (от 0,1 до 15%). Доля пациенток, у которых риск основных остеопоротических переломов превысил порог вмешательства, составила 48,8% (n=42). По итогам обследования у 14 пациенток, не указавших на перенесенный ранее низкоэнергетический перелом, были выявлены бессимптомные КПП. В этих случаях индекс FRAX был пересчитан. В результате доля больных, превысивших порог вмешательства на основании определения 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов, составила 65,1% (n=56).

На момент обследования 16 (22,1%) женщины получали бисфосфонаты в сочетании с препаратами кальция и витамина D, а 55 (64%) принимали препараты кальция и витамина D с профилактической целью.

Таблица 1 Некоторые ФР ОП и низкоэнергетических переломов у пациенток в постменопаузе с СКВ

ФР	Число пациенток, n (%)
Низкий индекс массы тела (<20 кг/м ²)	5 (5,8)
Предшествующие низкоэнергетические переломы позвонков и периферического скелета по данным анамнеза	41 (47,7)
Предшествующие низкоэнергетические переломы позвонков и периферического скелета с учетом компрессионных переломов позвонков, выявленных при настоящем исследовании	55 (64,0)
Перелом проксимального отдела бедра у родителей	8 (9,3)
Сопутствующая патология, оказывающая влияние на состояние МПК: инсулин-зависимый сахарный диабет ранняя менопауза	1 (1,7) 23 (26,7)
Прием ГК	86 (100)
Курение в течение жизни в том числе курили на момент исследования	33 (38,4) 16 (18,8)
Стаж курения (текущего или предшествующего), годы, медиана (минимум, максимум)	24 (от 0,5 до 48)
Факт падения в течение последнего года	34 (39,5)

О том, что они дополнительно занимались физкультурой, сообщили 34 (39,5%) пациентки. Время, затраченное на интенсивные физические нагрузки, колебалось от 20 до 40 мин в неделю. В среднем каждая пациентка затрачивала на ходьбу пешком 36,6 мин в день (минимум 20, максимум 150).

Данные денситометрии представлены в табл. 2.

В группе обследованных 39 (45,3%) женщин имели Т-критерий для бедра и/или L_{I-IV}, ≤ -2,5 SD, у 66 (76,7%) он составлял -1,5 SD и менее.

Переломы позвонков. КПП методом VFA при проведении денситометрии были выявлены у 40 (46,5%) пациенток, при этом у половины из них (n=22; 25,6%) – впервые. Для определения частоты бессимптомных КПП в зависимости от возраста больные были распределены на три группы: до 50 лет, от 50 до 70 лет и старше 70 лет (табл. 3).

В среднем на одну пациентку пришлось 0,9 КПП (от 1 до 4). Особого внимания заслуживает группа женщин с СКВ в постменопаузе моложе 50 лет, у которых КПП были выявлены в 71,4% случаев (у 5 из 7 обследованных), и у всех они протекали бессимптомно. Все пациентки с бессимптомными КПП имели только один перелом. С возрастом увеличивалась доля пациенток с клинически манифестными КПП.

Обращает на себя внимание тот факт, что 14 (33,3%) пациенток с КПП имели ранее хотя бы один низкоэнергетический невертебральный перелом, а 4 (9,5%) – КПП в анамнезе. У 10 больных (23,8%) КПП были выявлены на фоне нормальных показателей МПК L_{I-IV} и бедра, у 23 (54,8%) пациенток отмечался ОП в L_{I-IV} и/или бедре, у 9 пациенток (21,4%) была остеопения в L_{I-IV} и/или бедре. Распределение КПП в зависимости от их локализации приведено на рисунке.

Наиболее часто КПП встречались в среднегрудном отделе позвоночника (Th_{VI-IX}). Всего было выявлено 73 КПП: в 45,2% случаев (n=33) имела передняя клиновидная, в 28,8% (n=21) – компрессионная и в 20,5% (n=15) – двояковогнутая деформация. В 46,6% случаев (n=34) определялась легкая (снижение высоты позвонка до 20%), в 38,4% (n=28) – средняя (снижение высоты на 20–40%) и в 15% (n=11) – тяжелая степень деформации (снижение высоты более чем на 40%).

Факторы риска переломов позвонков. Пациентки с КПП имели более длительное течение заболевания и, соответственно, дольше принимали ГК (табл. 4). Заболевание у них протекало более агрессивно, о чем косвенно свидетельствовали более высокий индекс повреждения (ACR Damage Index) и большая суммарная доза ГК. При индексе повреждения ≥7 баллов почти в 3 раза возрастал риск КПП: отношение шансов (ОШ) 2,94; 95% доверительный интервал (ДИ) – 1,14–7,55, – а при суммарной дозе ГК ≥60 г относительный риск составил 3,68 (95% ДИ 1,52–8,96). Однако активность СКВ на момент обследования и поддерживающие дозы ГК не ассоциировались с КПП.

Определенную роль играли и другие специфические для ОП ФР. Так, женщины с КПП имели более длительную менопаузу. При продолжительности постменопаузы ≥10 лет ОШ составило 4,05 (95% ДИ 1,63–10,08), хотя возраст наступления менопаузы не имел значения. Наличие любого низкоэнергетического перелома в анамнезе в 2,87 раза повышало риск КПП (95% ДИ 1,2–6,87). Показатели МПК позвоночника (но не бедра) были достоверно ниже в группе пациенток с наличием КПП. При Т-критерии в L_{I-IV} -2,5 и менее относительный риск составил 3,01 (95% ДИ 1,25–7,22), -1,5 и менее – 0,45 (95% ДИ 0,18–1,1). В группе пациенток с КПП был достоверно выше 10-летний риск основных остеопоротических переломов и переломов бедра.

Статистически достоверных различий между группами по возрасту пациенток, индексу массы тела, применяемой антиостеопоротической терапии, числу падений за год, физической активности выявлено не было.

Обсуждение

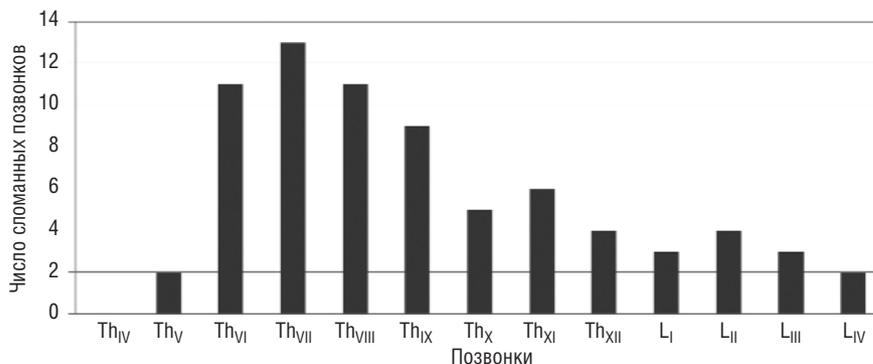
В настоящем исследовании мы анализировали частоту выявления ОП и ФР его развития у 86 женщин с СКВ, находившихся в периоде постменопаузы (медиана возраста 58 лет). Сам по себе постменопаузальный ОП является

Таблица 2 Показатели денситометрии у пациенток в постменопаузе с системной красной волчанкой, Me (min–max)

Область измерения, показатель	Значение
Шейка бедра:	
МПК, г/см ²	0,714 (0,472–0,941)
Т-критерий, SD	-1,5 (от -3,4 до 0,4)
Общий показатель бедра:	
МПК, г/см ²	0,793 (0,569–1,044)
Т-критерий, SD	-1,4 (от -3,4 до 0,5)
L _{I-IV} :	
МПК, г/см ²	0,819 (0,623–1,221)
Т-критерий, SD	-2,2 (от -4,2 до 1,3)

Таблица 3 Частота бессимптомных компрессионных переломов позвонков у женщин с СКВ в зависимости от возраста

Возраст, годы	Число пациенток	Переломы позвонков, n (%)	Впервые выявленные (бессимптомные) переломы позвонков, n (%)	Среднее число сломанных позвонков на одного пациента
≤49	7	5 (71,4)	5 (71,4)	1,6
50–69	69	28 (40,6)	15 (21,7)	0,9
≥70	10	7 (70,0)	2 (20)	0,6



Локализация КПП у пациенток с СКВ

самым распространенным типом ОП. Так, в России низкая МПК, соответствующая ОП по критериям ВОЗ, регистрируется у 30% женщин в постменопаузе [12]. Однако в группе пациенток с СКВ этот показатель был существенно выше популяционного и составил 45%. Те же исследователи указали на то, что частота выявленных низкоэнергетических переломов периферического скелета составила 24%, тогда как в нашей группе переломы в анамнезе были отмечены в 34% случаев. В целом, с учетом КПП различные низкоэнергетические переломы были выявлены у 64% женщин с СКВ, находящихся в менопаузе. Необходимо подчеркнуть, что все переломы произошли на фоне существующей СКВ, а у 93% больных они возникали в период менопаузы. Таким образом, женщины с СКВ в менопаузе относятся к популяционной группе с высоким риском ОП и низкоэнергетических переломов костей скелета. Основными ФР переломов у больных СКВ являются прием ГК [14], ранняя (до 45 лет) менопауза, падения, курение.

В целом у 65% пациенток с СКВ 10-летний абсолютный риск основных остеопоротических переломов был высоким и превышал порог вмешательства, т. е. им требовалась активная антиостеопоротическая терапия препаратами патогенетического действия с целью снижения риска переломов. Вместе с тем только 22% больных получали бисфосфонаты. Еще 64% принимали только препараты кальция и витамина D с профилактической целью.

Известно, что переломы позвонков являются самыми частыми как при постменопаузальном, так и при глюкокортикоидном ОП [15]. Следовательно, можно предположить, что у женщин с СКВ в постменопаузе частота этих переломов может быть высокой. Как было продемонстрировано в популяционных исследованиях, КПП довольно плохо выявляются, что обусловлено недостаточным вниманием клиницистов и рентгенологов к данной патологии, а также зачастую их бессимптомным (безболевым) течением [16]. Между тем даже бессимптомные КПП являются важнейшим ФР повторных переломов не только позвоночника, но и проксимального отдела бедренной кости [15]. Таким образом, своевременная диагностика остеопоротических КПП чрезвычайно важна, поскольку позволяет начать адекватное лечение ОП и предупредить так называемый каскад переломов у пациенток с СКВ.

Наши данные свидетельствуют о том, что 46,5% пациенток имели хотя бы один КПП, при этом в половине слу-

чаев такие переломы протекали бессимптомно и выявлялись только в результате специально проведенного дополнительного обследования (VFA). Похожие данные были получены в исследовании A. Angeli и соавт. [4], которые наблюдали 48 женщин в постменопаузе с СКВ, длительно получавших ГК. Бессимптомные КПП выявлялись у них в 30,8% случаев. Другие авторы приводят примерно такие же показатели частоты бессимптомных КПП при СКВ (от 13,7 до 25,5%) [5, 6]. Следует подчеркнуть, что у более молодых женщин в постменопаузе (в возрасте до 50 лет) все выявленные КПП были бессимптомными. Чаще всего это был первый перелом. Вместе с тем примерно у половины пациенток с КПП отмечалась симптоматика, со всей очевидностью свидетельствующая о наличии ОП. Так, у 33% из них ранее уже произошли низкоэнергетические переломы периферического скелета, а у 9,5% были выявлены КПП. Только у 23,8% больных показатели денситометрии были нормальными, у остальных выявлялись либо ОП, либо остеопения. Распределение низкоэнергетических периферических переломов по локализации в нашем исследовании было схожим с распределением переломов в эпидемиологических исследованиях [17]: абсолютное большинство таких переломов приходилось на кости предплечья и голени.

Анализ особенностей течения основного заболевания показал, что наиболее высоким риск КПП, в том числе и бессимптомных, был у пациенток с более тяжелым течением и более продолжительным анамнезом СКВ. Соответственно пациентки с СКВ длительно принимали ГК, поскольку в отечественной практике не принято прекращать прием ГК даже во время ремиссии. Вместе с тем, согласно комментариям российских экспертов, доза ГК должна быть адекватной для полноценного подавления активности СКВ, но не избыточной [18]. ФР КПП было также снижение МПК в позвоночнике (но не в бедре). В других исследованиях [5, 19] специфическим ФР КПП была также низкая МПК в бедре, однако в нашем исследовании такой взаимосвязи выявлено не было ($p > 0,05$). Значение T-критерия $-1,5$ SD и ниже, рекомендуемое для диагностики глюкокортикоидного ОП у женщин в постменопаузе [15], в нашей группе не ассоциировалось с повышенным риском КПП. В связи с этим считаем полезным при определении риска переломов у пациенток в постменопаузе с СКВ принимать во внимание не только МПК, но и 10-летний риск остеопоротических переломов позвонков, поскольку FRAX являет-

Таблица 4 Сравнительная характеристика пациенток в зависимости от наличия КПП

Показатели	С наличием КПП (n=40)	Без КПП (n=46)	p
Длительность СКВ, годы, M±δ	17,15±9,35	13,0±6,87	0,022
Индекс повреждения (ACR Damage Index), M±δ	6,25±2,89	4,87±2,06	0,012
Суммарная доза ГК, мг, M±δ	76 301,25±40 654,02	50 765,65±25 593,84	0,001
Длительность приема ГК, мес, M±δ	189,3±104,69	133,91±68,29	0,004
Терапия цитостатиками (азатиоприн, циклофосфан) на момент обследования, n	39	12	0,01
Длительность менопаузы, годы, M±δ	14,6±6,66	11,3±7,08	0,028
Наличие любого низкоэнергетического перелома в анамнезе, n	26	15	0,01
МПК L _{1-IV} , г/см ² , M±δ	0,779±0,114	0,858±0,129	0,003
10-летний риск основных остеопоротических переломов, %, M±δ	24,4±10,33	16,9±6,85	0,0001
10-летний риск переломов бедра, %, M±δ	3,83±3,36	2,3±2,87	0,03

ся интегральным показателем, учитывающим разнообразные, в том числе и клинические, ФРОП и переломов.

Наиболее частой локализацией КПП у пациенток с СКВ был среднегрудной отдел позвоночника, что сопоставимо с данными схожих по дизайну исследований [4–6]. В то же время у женщин с постменопаузальным ОП наиболее частой локализацией КПП являются нижнегрудной и верхнепоясничные отделы позвоночника [17, 20].

Выводы

ОП и ассоциированные с ним низкоэнергетические переломы костей скелета часто осложняют течение СКВ у женщин в постменопаузе. При этом недооцененной проблемой являются КПП, протекающие бессимптомно. Морфометрия позвоночника (VFA), выполняемая с помощью костных денситометров, является эффективным скрининговым методом выявления КПП и может быть вы-

полнена при проведении костной денситометрии. Снижение МПК у пациентов с СКВ не является надежным предиктором переломов позвонков. Оценка и мониторинг ФРОП переломов показаны всем пациентам с СКВ при проведении длительной терапии ГК для принятия решения о назначении антиостеопоротической терапии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Kalla AA, Fataar AB, Jessop SJ, Bewerunge L. Loss of trabecular bone mineral density in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1726–34. doi: 10.1002/art.1780361212
- Mok CC, Mak A, Ma KM. Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2005;14:106–12. doi: 10.1191/0961203305lu2039oa
- Boyanov M, Robeva R, Popivanov P. Bone mineral density changes in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheum.* 2003;22:318–23. doi: 10.1007/s10067-003-0743-0
- Angeli A, Guglielmi G, Dovo A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: A cross-sectional outpatient study. *Bone.* 2006;39:253–9. doi: 10.1016/j.bone.2006.02.005
- Almehed K, Hetenyi S, Ohlsson C, et al. Prevalence and risk factors of vertebral compression fractures in female SLE patients. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R153. doi: 10.1186/ar3104
- Rentero ML, Amigo E, Chozas N, et al. Prevalence of fractures in women with rheumatoid arthritis and/or systemic lupus erythematosus on chronic glucocorticoid therapy. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:300. doi: 10.1186/s12891-015-0733-9
- Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677–86. doi: 10.1002/art.34473
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992;35:630–40. doi: 10.1002/art.1780350606
- Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:809–13. doi: 10.1002/art.1780400506
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011;22:809–16. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7
- Genant HK, Jergas M, Palermo L, et al. Comparison of semi-quantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Bone Miner Res.* 1996;11:984–96. doi: 10.1002/jbmr.5650110716
- Михайлов ЕЕ, Беневоленская ЛИ, Баркова ТВ. Эпидемиологическая характеристика переломов конечностей в популяционной выборке лиц 50 лет и старше. Остеопороз и остеопатии. 1998;(2):2–6 [Mikhailov EE, Benevolenskaya LI, Barkova TV. Epidemiological characteristics of vertebral fractures in a population sample of individuals 50 years and older. *Osteoporoz i Osteopatii.* 1998;(2):2–6 (In Russ.)].
- Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *СМАЖ.* 2002;167:1–34.
- Закроева АГ, Андриянова ОВ, Солодовников АГ. Сравнительное исследование показателей психического здоровья и их ассоциаций с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний в сельской и городской популяциях. Уральский медицинский журнал. 2009;2(56):83–93 [Zakroeva AG, Andriyanova OV, Solodovnikov AG. A comparative study of indicators of mental health and its association with risk factors for chronic noncommunicable diseases in rural and urban populations. *Ural'skii Meditsinskii Zhurnal.* 2009;2(56):83–93 (In Russ.)].
- Лесняк ОМ, Баранова ИА, Торопцова НВ. Клинические рекомендации «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше». Ярославль; 2013. 48 с. [Lesnyak OM, Baranova IA, Toroptsova NV. *Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika, profilaktika i lechenie glyukokortikoidnogo osteoporozu u mužchin i zhenšchin 18 let i starshe»* [Clinical guidelines "Diagnosis, prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis in men and women 18 years and older"]. Yaroslavl; 2013. 48 p.].
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporos Int.* 2004;15:20–6. doi: 10.1007/s00198-003-1463-7
- Евстигнеева ЛП. Эпидемиологическое исследование остеопоротических деформаций позвонков у жителей г. Екатеринбург старших возрастных групп: Дисс. ... канд. мед. наук. Ярославль; 2002 [Evstigneeva LP. *Epidemiologicheskoe issledovanie osteoporoticheskikh deformatsii pozvonkov u zhitel'ei g. Ekaterinburga starshikh vozrastnykh grupp: Diss. ... kand. med. nauk* [An epidemiological study of osteoporotic vertebral deformities among residents of the city of Yekaterinburg in older age groups: Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Yaroslavl; 2002].
- Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9–16 [Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Treat-to-target SLE recommendations from the international task force and russian experts' commentaries. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(1):9–16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-9-16
- Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Sandoval-Cruz H, et al. Risk factors of vertebral fractures in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheum.* 2009;28:579–85. doi: 10.1007/s10067-009-1105-3
- Samelson EJ, Hannan MT, Zhang Y, et al. Incidence and risk factors for vertebral fracture in women and men: 25 year follow-up results from the population-based Framingham study. *Bone Miner Res.* 2006;21:1207–14. doi: 10.1359/jbmr.060513

Структурные и функциональные изменения по данным эхокардиографии больных системной склеродермией и вариабельность ритма сердца

Саад Е.О., Ананьева Л.П., Алекперов Р.Т., Новикова Д.С., Корсакова Ю.О., Волков А.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Елена Олеговна Саад;
elenacherr27@icloud.com

Contact:
Elena Saad;
elenacherr27@icloud.com

Поступила 16.07.16

Цель — оценка показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных системной склеродермией (ССД), изучение их взаимосвязи с эхокардиографическими структурными и функциональными изменениями сердца. **Материал и методы.** В исследование были включены 125 больных ССД и 50 сопоставимых с ними по полу и возрасту условно здоровых лиц, составивших контрольную группу. Помимо общеклинического обследования, у 73 больных проведена оценка ВРС по результатам суточного холтеровского мониторирования (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ) и 121 больному выполнена эхокардиография (ЭхоКГ). Всем лицам контрольной группы было проведено ХМ ЭКГ.

Результаты и обсуждение. При изучении основных параметров временной области ВРС у больных ССД отмечалось достоверное снижение всех показателей временного спектра, за исключением средней продолжительности интервала $R-R$ (meanNN), по сравнению с контрольной группой. По данным ЭхоКГ у большинства больных нами обнаружены различные изменения, в первую очередь уплотнение и кальциноз створок аортального и митрального клапанов. Диастолическая дисфункция левого желудочка встречалась почти у половины больных ССД. У 8 больных наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <55%. При изучении ассоциации показателей ВРС с отдельными эхокардиографическими параметрами выявлены обратные достоверные корреляции среднего стандартного отклонения интервалов $R-R$ в 5-минутных сегментах записи на протяжении 24 ч с толщиной межжелудочковой перегородки ($r=-0,18$; $p<0,05$) и уплотнением аортального клапана ($r=-0,18$; $p<0,05$), корень квадратный из средней величины квадратов разностей между последовательными интервалами $R-R$ (rMSSD, ms) и процент соседних интервалов $R-R$, различающихся более чем на 50 мс (pNN50), коррелировали с уплотнением аортального клапана ($r=-0,23$; $p<0,05$ и $r=-0,25$; $p<0,05$ соответственно), наличием перикардита ($r=-0,24$; $p<0,05$ и $r=-0,27$; $p<0,05$ соответственно), уровнем систолического давления в легочной артерии ($r=-0,23$; $p<0,05$ и $r=-0,27$; $p<0,05$ соответственно). Также обнаружена прямая корреляция rMSSD и pNN50 с ФВ ЛЖ ($r=0,27$; $p<0,05$ и $r=0,29$; $p<0,05$ соответственно). У больных с артериальной гипертензией (АГ) выявлялось достоверное снижение rMSSD и pNN50 по сравнению с пациентами без АГ ($18,1\pm 4,8$ и $24,9\pm 13,3$; $2,3\pm 1,8$ и $5,7\pm 6,5$ соответственно; $p<0,05$).

Заключение. Комплексное обследование с использованием ЭхоКГ и ХМ ЭКГ выявило высокую частоту и значительную выраженность изменений сердца при ССД. Анализ временного спектра показателей ВРС позволил подтвердить достоверное снижение функции как симпатического, так и парасимпатического звеньев автономной нервной системы. Снижение показателей ВРС ассоциировалось с тяжестью и активностью ССД, традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и структурными изменениями сердца.

Ключевые слова: системная склеродермия; вариабельность ритма сердца; вегетативная дисфункция; эхокардиография.

Для ссылки: Саад ЕО, Ананьева ЛП, Алекперов РТ и др. Структурные и функциональные изменения по данным эхокардиографии больных системной склеродермией и вариабельность ритма сердца. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):32-36.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES EVALUATED BY ECHOCARDIOGRAPHY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS AND HEART RATE VARIABILITY Saad E.O., Ananyeva L.P., Alekperov R.T., Novikova D.S., Korsakova Yu.O., Volkov A.V.

Objective: to estimate heart rate variability (HRV) in patients with systemic sclerosis (SS) and to investigate their relationship to echocardiographic structural and functional changes in the heart.

Subjects and methods. The investigation enrolled 125 patients with SS and 50 gender- and age-matched apparently healthy individuals who made up a control group. In addition to clinical examinations, 73 patients underwent HRV assessment from 24-hour Holter electrocardiogram (ECG) monitoring results and 121 patients had echocardiography (EchoCG). 24-hour Holter ECG monitoring was carried out in all control individuals.

Results and discussion. Examination of the main parameters of time-domain HRV in patients with SS revealed a significant decline in all temporal and spectral indices, except for the mean $R-R$ interval duration (meanNN), as compared with the control group. EchoCG detected a variety of changes, primarily the induration and calcification of aortic and mitral valves in most patients. Left ventricular diastolic dysfunction was encountered in almost half of the patients with SS. Eight patients had a lower left ventricular ejection fraction (LVEF), which was <55%.

Studying the association of HRV values with separate EchoCG parameters revealed significant inverse correlations of the mean standard deviation of $R-R$ intervals in 5-minute recording segments during 24 hours with the thickness of the interventricular septum ($r = -0.18$; $p < 0.05$) and with the induration of the aortic valve ($r = -0.18$; $p < 0.05$); the square root mean squared of successive differences (RMSSD, ms) for $R-R$ intervals and the percentage of adjacent $R-R$ intervals that varied by more than 50 ms (pNN50) correlated with the induration of the aortic valve ($r = -0.23$; $p < 0.05$ and $r = -0.25$; $p < 0.05$, respectively), with the presence of pericarditis ($r = -0.24$; $p < 0.05$ and $r = -0.27$; $p < 0.05$, respectively), and with the level of pulmonary artery systolic pressure ($r = -0.23$; $p < 0.05$ and $r = -0.27$; $p < 0.05$, respectively). There was also a direct correlation of rMSSD and pNN50 with LVEF ($r = 0.27$; $p < 0.05$ and

$r = 0.29$, respectively; $p < 0.05$). A significant decrease in rMSSD and pNN50 was ascertained in hypertensive patients as compared to non-hypertensive patients (18.1 ± 4.8 and 24.9 ± 13.3 ; 2.3 ± 1.8 and 5.7 ± 6.5 , respectively; $p < 0.05$).

Conclusion. Comprehensive examination using EchoCG and 24-hour Holter ECG monitoring revealed the high frequency and severity of significant cardiac changes in SS. The temporal spectrum analysis of HRV could confirm a significant reduction in the function of both the sympathetic and parasympathetic parts of the autonomic nervous system. Decreased HRV was associated with SS severity and activity, traditional cardiovascular risk factors, and cardiac structural changes.

Key words: systemic sclerosis; heart rate variability; autonomic dysfunction; echocardiography.

For reference: Saad EO, Ananyeva LP, Alekperov RT, et al. Structural and functional changes evaluated by echocardiography in patients with systemic sclerosis and heart rate variability. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):32-36 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-32-36>

Системная склеродермия (ССД) является аутоиммунным заболеванием соединительной ткани, характеризующимся генерализованной васкулопатией, фиброзом кожи и внутренних органов [1]. Эндотелиальная дисфункция и гемореологические нарушения, характерные для ССД, рассматриваются как ранние предикторы развития атеросклероза. Общие патогенетические механизмы предполагают высокую вероятность атеросклеротического поражения сосудов у больных ССД [1, 2].

Несмотря на определенные успехи в лечении, средняя продолжительность жизни от начала заболевания составляет всего 11 лет, а смертность среди больных ССД гораздо выше, чем при других аутоиммунных ревматических заболеваниях [3, 4]. Высокий риск кардиоваскулярных осложнений при ССД может быть связан с нарушением нейро-вегетативного автономного контроля деятельности сердца [5–8]. У больных ССД проявлениями автономной нейропатии сердечно-сосудистой системы могут быть: тахикардия в покое, фиксированный ригидный сердечный ритм, аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия, гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физическим нагрузкам, изменения электрокардиограммы (ЭКГ; удлинение и дисперсия интервала $Q-T$, инверсия зубца T , псевдокоронарный подъем сегмента ST), кардиореспираторный арест, дисфункция левого желудочка (ЛЖ), внезапная смерть [9, 10]. Однако нарушения variability ритма сердца (ВРС) у больных ССД изучены недостаточно.

Цель исследования – оценить показатели ВРС у больных ССД, изучить их взаимосвязь с эхокардиографическими признаками структурных и функциональных изменений сердца.

Материал и методы

В исследование было включено 125 больных ССД в возрасте от 22 лет до 71 года (средний возраст составил $50,6 \pm 11,9$ года) и длительностью болезни от 1 года до 36 лет (в среднем $8,9 \pm 8,1$ года). Диффузная форма ССД встречалась в 34 (27,2%), лимитированная – в 91 (72,8%) случае. У всех больных диагноз ССД был достоверным и соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR 1980, ACR/EULAR 2013) [11, 12]. Помимо общеклинического обследования у 73 больных оценивалась ВРС по результатам суточного холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ и у 121 проводился анализ структурных и функциональных изменений, выявленных при эхокардиографии (ЭхоКГ). У большинства больных (72,8%) отмечалась лимитированная форма ССД (табл. 1), склеродактилия встречалась в 115 (92%) случаях, дигитальные язвы – в 23 (18,4%), дигитальные рубчики – в 26 (20,8%), телеангиэктазии – в 43 (34,4%). По результатам ЭхоКГ 83% больных ССД имели структурные и функциональные изменения сердца (табл. 2).

Контрольную группу составили 50 (45 женщин и 5 мужчин) условно здоровых лиц в возрасте от 25 до 60 лет (в среднем $47,08 \pm 8,01$ года) из числа сотрудников ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Всем лицам контрольной группы была проведена регистрация ЭКГ и ХМ ЭКГ.

Состояние ВРС оценивалось по основным параметрам временной области [13–15]:

– средняя продолжительность интервала $R-R$ (meanNN),

Таблица 1 Характеристика больных ССД (n=125)

Параметр	Число больных, n (%)
Прием глюкокортикоидов	82 (65,6)
Прием цитостатиков	34 (27,2)
АГ (артериальное давление >140/90 мм рт. ст.)	33 (26,4)
ХСН	14 (11,2)
Ишемическая болезнь сердца	22 (17,6)
Интерстициальное поражение легких	63 (50,4)
Инфаркт миокарда в анамнезе	4 (3,2)
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (0,8)
Изменения на ЭКГ	51 (40,8)
Нарушение ритма сердца	28 (22,4)
Нарушение проводимости сердца	34 (27,2)

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2 Частота структурных изменений сердца по данным ЭхоКГ у больных ССД (n=121)

Параметр	Число больных, n (%)
Расширение аорты (N=2,0–3,7 см)	4 (3)
Увеличение левого предсердия (N=2,0–4,0 см)	17 (14)
Увеличение правого предсердия (N=2,9–4,5 см)	24 (20)
Гипертрофия ЛЖ	13 (11)
Гипертрофия правого желудочка	4 (3,3)
ДД ЛЖ	52 (43)
Гипокинезия миокарда	7 (6)
Перикардит (уплотнение перикарда)	18 (15)
Уплотнение аортального клапана	75 (62)
Кальциноз аортального клапана	26 (22)
Уплотнение митрального клапана	55 (46)
Кальциноз митрального клапана	15 (12)
СДЛА выше 40 мм рт. ст.	18 (15)
ФВ ЛЖ <55%	8 (7)
Любые изменения на ЭхоКГ	100 (83)

Примечание. N – нормальные значения, ДД – диастолическая дисфункция, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФВ – фракция выброса.

- стандартное отклонение интервалов $R-R$ (SDNN),
- среднее стандартное отклонение интервалов $R-R$ в 5-минутных сегментах записи на протяжении 24 ч (SDNNi),
- корень квадратный из средней величины квадратов разностей между последовательными интервалами $R-R$ (rMSSD),
- процент соседних интервалов $R-R$, различающихся более чем на 50 мс (pNN50).

Для оценки структурных и функциональных показателей сердца использовалась ЭхоКГ, которая проводилась на аппарате Vivid-7 (General Electrics, США; датчик 3,5 МГц) в стандартных М-, В- и доплер-режимах. Оценивались следующие параметры: ФВ ЛЖ; сократительная способность ЛЖ; дисфункция ЛЖ; наличие изменений аортального, митрального клапанов, перикарда; толщина стенок ЛЖ; размеры предсердий и желудочков; СДЛА оценивалось по максимальному градиенту трикуспидальной регургитации и давлению в правом предсердии, определяемому по коллабированию нижней полой вены. Легочная гипертензия условно диагностировалась при значениях СДЛА >40 мм рт. ст. ДД ЛЖ оценивали в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ХСН.

Анализ данных проводился с помощью пакета программ Statistica 10.0. Для статистической обработки анализируемых показателей рассчитывали встречаемость, среднее арифметическое, среднеквадратичное отклонение среднего по группе. Также применяли непараметрические методы оценки: U-критерий Манна–Уитни, двусторонний точный критерий Фишера. При малом числе наблюдений использовался критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Изучение корреляционных связей переменных проводили методом ранговой корреляции Спирмена. При значении $p < 0,05$ различия между переменными считались достоверными.

Результаты

При изучении основных параметров временной области ВРС у больных ССД отмечалось достоверное снижение всех показателей временного спектра, за исключением meanNN, по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

Таблица 3 Значения ВРС в основной и контрольной группах, М±δ

ВРС	ССД (n=73)	Контроль (n=50)	p
MeanNN, мс	802,5±92,5	800,1±57,9	0,96
SDNN, мс	126,2±35,4	141,9±27,6	<0,01
SDNNi, мс	43,1±12,2	53,6±11,9	<0,01
rMSSD, мс	23,5±12,3	29,3±9,5	<0,01
pNN50, %	5,0±5,9	8,3±6,5	<0,01

Таблица 4 Частота сниженных значений временных параметров ВРС у больных ССД (менее 5-го перцентиля в контрольной группе), %

Параметр ВРС	Число больных, n (%)
SDNN <94 мс	12 (16,4)
SDNNi <32 мс	11 (15)
rMSSD <13 мс	8 (11)
pNN50 <0,67%	13 (18)

Особенно отчетливым оказалось снижение общего тонуа автономной нервной системы (АНС) – SDNN и адаптивного коридора колебаний ритма (SDNNi) у больных ССД. Также у больных ССД выявлялось снижение влияния парасимпатического звена вегетативной регуляции, которое оценивалось по значениям показателей rMSSD и pNN50.

Для дальнейшего анализа нарушений ВРС нами были разработаны условные границы нормальных параметров ВРС и проведена сравнительная оценка степени выраженности нарушений ВРС у больных ССД. Критериями нормальных значений являлись показатели ВРС, рассчитанные в контрольной группе (по пятому перцентилю для всех параметров ВРС во временной области). Частота низких значений отдельных показателей ВРС у больных ССД составила 11–18% (табл. 4).

Клинические варианты и выраженность поражения сердечно-сосудистой системы при ССД связаны как с самим заболеванием, так и с развитием атеросклероза и его осложнений. Эти сочетанные процессы приводят к негативному ремоделированию сердца и нарушениям его структуры и функции. При ЭхоКГ у большинства больных нами обнаружены различные изменения (см. табл. 2), в первую очередь уплотнение и кальциноз створок аортального и митрального клапанов. ДД ЛЖ наблюдалась почти у половины больных ССД (см. табл. 2). У 8 больных отмечалось снижение ФВ ЛЖ <55%.

При изучении ассоциации показателей ВРС с отдельными эхокардиографическими параметрами выявлены обратные достоверные корреляции SDNNi с толщиной межжелудочковой перегородки (ТМЖП) ($r = -0,18$; $p < 0,05$) и уплотнением аортального клапана ($r = -0,18$; $p < 0,05$), rMSSD и pNN50 коррелировали с уплотнением аортального клапана ($r = -0,23$; $p < 0,05$ и $r = -0,25$; $p < 0,05$ соответственно), наличием перикардита ($r = -0,24$; $p < 0,05$ и $r = -0,27$; $p < 0,05$ соответственно), СДЛА ($r = -0,23$; $p < 0,05$ и $r = -0,27$; $p < 0,05$ соответственно). Также обнаружена прямая корреляция rMSSD и pNN50 с ФВ ЛЖ ($r = 0,27$; $p < 0,05$ и $r = 0,29$; $p < 0,05$ соответственно). Анализ взаимосвязи ВРС с проявлениями ССД выявил достоверную прямую корреляцию meanNN с форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способностью легких (ДСЛ; $r = 0,28$; $p < 0,05$ и $r = 0,29$; $p < 0,05$ соответственно). Кроме того, выявлена обратная корреляция SDNN и SDNNi с кожным счетом ($r = -0,30$; $p < 0,05$ и $r = -0,22$; $p < 0,05$ соответственно). Параметры ВРС не были связаны с показателями диастолической функции ЛЖ. Мы также обратили внимание, что у больных с АГ выявлялось достоверное снижение показателей, отражающих тонус парасимпатического отдела АНС – rMSSD и pNN50 – по сравнению с пациентами без АГ (18,1±4,8 и 24,9±13,3; 2,3±1,8 и 5,7±6,5 соответственно; $p < 0,05$).

Пациенты со значением SDNN <94 мс чаще имели диффузную форму ССД (табл. 5), а СДЛА >40 мм рт. ст. выявлено у трети из них. У больных со снижением SDNNi <32 мс достоверно чаще встречался кальциноз аортального клапана. При ослаблении парасимпатического звена регуляции (rMSSD <13 мс) у всех больных ССД наблюдалась гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина >5,2 ммоль/л), а у половины выявлялись дигитальные язвы. В подгруппе больных с низким значением парасимпатической регуляции (pNN50 <0,67%) преобладали изменения аортального и митрального клапанов: 77 и 54% соответственно ($p = 0,025$ и $p = 0,0184$).

Обсуждение

В нашем исследовании выявлено достоверное снижение основных временных показателей ВРС у больных ССД по сравнению с контролем, что совпадает с данными других авторов, продемонстрировавших снижение ВРС у больных ССД [16–19].

Существенно, что снижение показателей ВРС, отражающих как общий тонус АНС, так и парасимпатическое звено регуляции АНС, ассоциировалось с диффузной формой ССД, наличием выраженных сосудистых расстройств (дигитальные язвы), более тяжелых кожных проявлений, ухудшением легочной функции. Так, мы наблюдали взаимосвязи ВРС и ФЖЕЛ, ДСЛ. Р. Pancega и соавт. [20] также выявили корреляцию между высокочастотной мощностью спектра и показателями внешнего дыхания (остаточный объем, общая емкость легких, жизненная емкость легких) у больных ССД.

В одном из исследований установлено, что низкая ВРС, увеличение общего кожного счета и наличие антител к scl-70 ассоциируются с доклиническим вовлечением сердца у больных ССД и могут быть предикторами злокачественных аритмий и причиной внезапной смерти [16]. В целом выявленные взаимосвязи свидетельствуют о том, что более тяжелое течение ССД сопровождается более яркими нарушениями нейро-вегетативной регуляции сердечной деятельности.

Известно, что у больных АГ снижены временные и частотные параметры ВРС, особенно у пациентов с АГ без терапии [21]. Анализ ВРС у больных АГ выявил достоверное снижение ВРС (SDNN, SDANN) по сравнению со здоровым контролем даже у больных без гипертрофии ЛЖ [22]. В нашей работе выявлено достоверное снижение показателей rMSSD и pNN50 у больных ССД с АГ. Данные параметры ВРС характеризуют тонус парасимпатического отдела АНС. Снижение этих показателей является прогностически неблагоприятным, так как обуславливает риск развития жизнеугрожающих аритмий и повышает риск внезапной сердечной смерти.

Как известно, структурные изменения сердца при ССД часто связаны как с основным заболеванием, так и с сопутствующей патологией (ишемическая болезнь сердца, АГ).

В нашей работе выявлена высокая частота структурных изменений сердца. Спектр этих изменений был достаточно широким и включал признаки как явного воспаления (перикардит), так и фиброзирующего процесса в клапанах и, по-видимому, в миокарде. При этом количественно изменения были выражены умеренно, за исключением повышения СДЛА. Мы обнаружили СДЛА >30 мм рт. ст. в 40% и >40 мм рт. ст. – в 15% случаев. В одной из работ СДЛА превышало 30 мм рт. ст. у 51% больных ССД [23]. При ССД повышение СДЛА связано с поражением легочных артерий, а также сердца и легких. В связи с этим интересно отметить, что при сравнении больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), ассоциированной с ССД,

и пациентов с идиопатической ЛАГ дисфункция правого желудочка была более выражена при ССД [24].

Известно, что ЛАГ при ССД относится к факторам неблагоприятного прогноза. Снижение показателей ВРС у больных с повышением СДЛА, отмеченное в нашем исследовании, может вносить определенный вклад в реализацию плохого прогноза.

Обращает на себя внимание высокая частота ДД ЛЖ у больных ССД, которая в нашем исследовании встречалась в половине случаев. По данным других авторов, она может варьировать в широких пределах. Так, в работе R. Faludi и соавт. [25] ДД ЛЖ наблюдалась у 62% больных ССД и ассоциировалась с повышенным риском летальности. При проведении ЭхоКГ А. Bielous-Wilk и соавт. [26] выявили ее у 5 (18,5%) из 27, а J.K. Wranicz и соавт. – у 32% больных ССД. Некоторые авторы считают, что ДД при ССД связана с гиперпродукцией коллагена [27]. М. D’Alto и соавт. [28] при ССД обнаружили бивентрикулярную систолическую дисфункцию ЛЖ (у 16 больных из 74) и ДД ЛЖ (у 55 больных из 74), а также увеличение СДЛА. В исследовании Н.В. Лазаревой [29] ДД ЛЖ была выявлена у 61,5% из 65 больных, гипертрофия ЛЖ – у 64,6%, ФВ ЛЖ составила в среднем 68,2±6%.

В нашем исследовании не было больных со значительным снижением ФВ ЛЖ, однако выявлена прямая корреляция между показателями ВРС и сократительной способностью миокарда ЛЖ.

При сопоставлении показателей ВРС и структурных изменений сердца по данным ЭхоКГ нами было показано, что у пациентов с низкими значениями ВРС достоверно чаще встречались кальциноз аортального клапана, уплотнение аортального и митрального клапанов.

Заключение

Комплексное обследование с применением ЭхоКГ и ХМ ЭКГ выявило высокую частоту и значительную выраженность изменений сердца при ССД. Анализ временного спектра показателей ВРС позволил подтвердить достоверное снижение функции как симпатического, так и парасимпатического звеньев АНС. Снижение показателей ВРС ассоциировалось с тяжестью и активностью ССД, традиционными факторами риска ССЗ и структурными изменениями сердца.

Таблица 5 Ассоциации низких значений ВРС с отдельными клиническими параметрами, n (%)

Параметры	SDNN <94 мс (n=12)	SDNN >94 мс (n=61)	p
СДЛА >40 мм рт. ст.	4 (33)	5 (8)	>0,05
Диффузная форма ССД	7 (64)	15 (24)	<0,05
	SDNNi <32 мс (n=11)	SDNNi >32 мс (n=62)	
Кальциноз аортального клапана	3 (27)	2 (3)	<0,05
	rMSSD <13 мс (n=8)	rMSSD >13 мс (n=65)	
Дигитальные язвочки	4 (50)	7 (11)	<0,05
Гиперхолестеринемия (общий холестерин >5,2 ммоль/л)	8 (100)	34 (52)	<0,05
	pNN50 <0,67% (n=13)	pNN50 >0,67% (n=60)	
Уплотнение аортального клапана	10 (77)	19 (32)	<0,05
Уплотнение митрального клапана	7 (54)	13 (22)	<0,05

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 Feb;2(2):99-106. doi: 10.1038/ncprheum0092
2. Nassenstein K, Breuckmann F, Huger M, et al. Detection of myocardial fibrosis in systemic sclerosis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Rofo*. 2008 Dec;180(12):1054-60. doi: 10.1055/s-2008-1027864
3. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2246-55. doi: 10.1002/art.11073
4. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis? 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):940-4. doi: 10.1136/ard.2006.066068
5. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 1999 Sep;34(3):890-911. doi: 10.1016/S0735-1097(99)00351-4
6. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, et al. Regression and progression of cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes: an assessment by C-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *Metabolism*. 1999 Jan;48(1):92-101. doi: 10.1016/S0026-0495(99)90016-1
7. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987 Feb 1;59(4):256-62. doi: 10.1016/0002-9149(87)90795-8
8. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 1992 Jan;85(1):164-71. doi: 10.1161/01.CIR.85.1.164
9. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 6;51(18):1725-33. doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.038
10. Lombardi F, Stein PK. Origin of heart rate variability and turbulence: an appraisal of autonomic modulation of cardiovascular function. *Front Physiol*. 2011 Dec 8;2:95. doi: 10.3389/fphys.2011.00095
11. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):581-90. doi: 10.1002/art.1780230510
12. Jordan S, Maurer B, Michel B, Distler O. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:60. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.239
13. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Special report. *Circulation*. 1996;93:1043-65. doi: 10.1161/01.CIR.93.5.1043
14. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability – what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol*. 1993 Oct 1;72(11):821-2. doi: 10.1016/0002-9149(93)91070-X
15. Niskanen J-P, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comp Meth Progr Biomed*. 2004;76(1):73-81. doi: 10.1016/j.cmpb.2004.03.004
16. Othman KM, Assaf NY, Farouk HM, Aly Hassan IM. Autonomic dysfunction predicts early cardiac affection in patients with systemic sclerosis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2010 May 24;3:43-54.
17. Ferri C, Emdin M, Giuggioli D, et al. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: time and frequency domain 24 hour heart rate variability analysis. *Br J Rheumatol*. 1997 Jun;36(6):669-76. doi: 10.1093/rheumatology/36.6.669
18. Hermosillo AG, Ortiz R, Dabague J, et al. Autonomic dysfunction in diffuse scleroderma vs CREST: an assessment by computerized heart rate variability. *J Rheumatol*. 1994 Oct;21(10):1849-54.
19. Wrancz JK, Strzondala M, Zielinska M, et al. Evaluation of early cardiovascular involvement in patients with systemic sclerosis. *Przegl Lek*. 2000;57(7-8):389-92.
20. Pancera P, Sansone S, Prescittini B, et al. Autonomic nervous system dysfunction in sclerodermic and primary Raynaud's phenomenon. *Clin Sci (Lond)*. 1999 Jan;96(1):49-57. doi: 10.1042/cs0960049
21. Tadic M, Cuspidi C, Pencic B, et al. The association between heart rate variability and atrial fibrillation in arterial hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2014 Oct;8(10):669-708. doi: 10.1016/j.jash.2014.07.032
22. Kilit C, Pasali Kilit T, Onrat E. Autonomic modulation in hypertension without hypertrophy. *Acta Cardiol*. 2015 Dec;70(6):721-7.
23. Кароли НА, Ребров АП. Легочная гипертензия у больных системной склеродермией. Клиническая медицина. 2004;82(5):47-50 [Karoli NA, Rebrov AP. Pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2004;82(5):47-50 (In Russ.)].
24. Tedford RJ, Mudd JO, Girgis RE, et al. Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail*. 2013 Sep 1;6(5):953-63. doi: 10.1161/CIRC-HEARTFAILURE.112.000008
25. Faludi R, Költö G, Bartos B, et al. Five-year follow-up of left ventricular diastolic function in systemic sclerosis patients: determinants of mortality and disease progression. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):220-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.001
26. Bielous-Wilk A, Poreba M, Staniszewska-Marszalek E, et al. Electrocardiographic evaluation in patients with systemic scleroderma and without clinically evident heart disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2009 Jul;14(3):251-7. doi: 10.1111/j.1542-474X.2009.00306.x
27. Plazak W, Kopec G, Tomkiewicz-Pajak L, et al. Heart structure and function in patients with generalized autoimmune diseases: echocardiography with tissue Doppler study. *Acta Cardiol*. 2011 Apr;66(2):159-65.
28. D'Alto M, Cuomo G, Romeo E, et al. Tissue Doppler imaging in systemic sclerosis: a 3-year longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):673-80. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.004
29. Лазарева НВ. Вегетативная регуляция деятельности сердца и проаритмическая настроенность миокарда у больных системной склеродермией: Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. Оренбург; 2011 [Lazareva NV. *Vegetativnaya regulyatsiya deyatel'nosti serdtsa i proaritmicheskaya nastroyennost' miokarda u bol'nykh sistemnoi sklerodermiei*: Avtoref. ... diss. kand. med. nauk [The autonomic regulation of the heart and mood proarrhythmic infarction in patients with systemic sclerosis: Author. ... Diss. Cand. Med. Sci.]. Orenburg; 2011].

Полиморфизм (-670A/G) гена апоптоза *FAS* ассоциирован с клиническими фенотипами системной склеродермии в российской популяции: пилотное исследование

Крылов М.Ю., Ананьева Л.П., Конева О.А., Старовойтова М.Н., Самаркина Е.Ю., Десинова О.В., Овсянникова О.Б., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Гусева И.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Михаил Юрьевич Крылов;
mekry@yandex.ru

Contact:
Mikhail Krylov;
mekry@yandex.ru

Поступила 28.09.16

Антиген *FAS* (Apo-1/CD95) является ключевой молекулой апоптоза большинства типов клеток, включая активированные иммунные клетки и фибробласты. В промоторной области гена *FAS* находится однонуклеотидный (single nucleotide polymorphism) полиморфизм -670A/G, связанный с заменой нуклеотида аргинина на гуанин, который ассоциирован с предрасположенностью к системной красной волчанке, рассеянному склерозу, саркоидозу и аутоиммунному гепатиту.

Цель — проверить в российской выборке больных гипотезу о возможной ассоциативной связи полиморфизма -670A/G гена *FAS* с предрасположенностью к системной склеродермии (ССД), ее клиническим и аутоиммунным фенотипами.

Материал и методы. В исследование включено 90 пациентов с ССД, которые были классифицированы по клиническому и аутоиммунным фенотипам. Контрольная группа состояла из 152 условно здоровых неродственных лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Полиморфизм -670 A/G гена *FAS* был изучен с помощью полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Результаты и обсуждение. На сравнительно небольшой выборке российских больных не установлено статистически значимой ассоциативной взаимосвязи изученного полиморфизма -670A/G с предрасположенностью к ССД в целом и большинством ее клинико-иммунологических фенотипов. Выявлена статистически значимая положительная ассоциативная связь аллели G (генотипы -670GG и GA) с наличием дистальных язвочек и хроническим течением заболевания. У больных с интерстициальным поражением легких (ИПЛ) аллель G (генотипы -670GG и GA) выявлялась реже, чем у больных без ИПЛ.

Заключение. Наши данные показывают, что полиморфизм *FAS* -670A>G играет роль в предрасположенности к некоторым клиническим фенотипам ССД у российских больных.

Ключевые слова: ген *FAS*; полиморфизм; системная склеродермия; клинические и серологические фенотипы.

Для ссылки: Крылов МЮ, Ананьева ЛП, Конева ОА и др. Полиморфизм (-670A/G) гена апоптоза *FAS* ассоциирован с клиническими фенотипами системной склеродермии в российской популяции: пилотное исследование. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):37-40.

FAS APOPTOTIC GENE POLYMORPHISM (-670A/G) IS ASSOCIATED WITH CLINICAL PHENOTYPES OF SYSTEMIC SCLEROSIS IN A RUSSIAN POPULATION: A PILOT STUDY

Krylov M.Yu., Ananyeva L.P., Koneva O.A., Starovoitova M.N., Samarkina E.Yu., Desinova O.V., Ovsyannikova O.B., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Guseva I.A.

The *FAS* antigen (Apo-1/CD95) is a key molecule of apoptosis in most cell types, including activated immune cells and fibroblasts. The *FAS* gene promoter region contains a single-nucleotide polymorphism (-670A/G) associated with a substitution of the nucleotide arginine for guanine, which is associated with the predisposition to systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, sarcoidosis, and autoimmune hepatitis.

Objective: to test the hypothesis that the *FAS* -670A/G polymorphism may predispose to systemic sclerosis (SS), its clinical and autoimmune phenotypes in a Russian patient sample.

Subjects and methods. The instigation enrolled 90 SS patients who were classified according to clinical and autoimmune phenotypes. A control group consisted of 152 apparently healthy unrelated individuals matched for sex and age. The *FAS* -670A/G polymorphism was studied by polymerase chain reaction, followed by restriction fragment length polymorphism analysis.

Results and discussion. A relatively small sample of Russian patients showed no statistically significant association of the studied *FAS* -670 A/G polymorphism with the predisposition to SS as a whole and the majority of its clinical and immunological phenotypes. There was a statistically significant positive association of the G allele (the *FAS* -670 GG+GA genotype) with the presence of digital ulcers and the chronic course of the disease. The G allele (the *FAS* -670 GG+ GA) was detected less frequently in patients with interstitial lung disease (ILD) than in those without ILD.

Conclusion. The findings show that the *FAS* -670A>G polymorphism plays a role in the predisposition to some clinical phenotypes of SS in Russian patients.

Key words: *FAS* gene; polymorphism; systemic sclerosis; clinical and serological phenotypes.

For reference: Krylov MYu, Ananyeva LP, Koneva OA, et al. *FAS* apoptotic gene polymorphism (-670A/G) is associated with clinical phenotypes of systemic sclerosis in a Russian population: A pilot study. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):37-40 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-37-40>

Системная склеродермия (ССД) — прогрессирующее системное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется

склеротическим поражением кожных покровов и внутренних органов, аутоиммунными расстройствами и генерализованной васкуло-

патией. На основании распространенности фиброза кожи заболевание подразделяют на два клинических подтипа: ограниченную (лимитированную) форму (ЛФ) и диффузную кожную форму (ДФ). Последний подтип представляет собой более тяжелый вариант с быстрым прогрессированием фиброза кожи, внутренних органов и плохим прогнозом. ССД характеризуется присутствием особых антиядерных и антинуклеолярных антител, преимущественно к топоизомеразе 1 (АТА), центромерам (АЦА), РНК полимеразе III (АРА), фибрилларину и U3-рибонуклеопротеину, позволяющих отнести ССД к аутоиммунным заболеваниям.

В патогенезе ССД участвует широкий спектр эндогенных и средовых факторов. Около 50–70% вариабельности клинических фенотипов ССД определяется генетическими особенностями. Считается, что наибольший вклад в патогенез заболеваний с аутоиммунными расстройствами вносят генетические компоненты, связанные с главным комплексом гистосовместимости и конкретно — с HLA-антигенами класса II. Помимо HLA-антигенов класса II, ССД ассоциируется с полиморфными вариантами большого числа не-HLA-генов, одним из которых является ген *FAS* [1, 2].

Антиген *FAS* (Аро-1/CD95) является ключевой молекулой апоптоза большинства типов клеток, включая активированные иммунные клетки и фибробласты. У больных ССД показана постоянная активация и клональная экспансия В- и Т-лимфоцитов, а также различных подтипов циркулирующих Т-клеток. Было установлено, что они обладают большей резистентностью к *FAS*-обусловленному апоптозу по сравнению со здоровым контролем [3]. Одним из главных активаторов апоптоза Т-клеток является растворимая форма белка *FAS*. У больных ССД выявляются повышенные уровни этого белка в сыворотке [4]. Ген апоптоза *FAS* считают «аутогеном», потому что нарушение его регуляторной функции обнаруживается при различных аутоиммунных заболеваниях. В промоторной области гена *FAS* находится однонуклеотидный полиморфизм -670A/G, связанный с заменой нуклеотида аргинина на гуанин, который ассоциирован с предрасположенностью к системной красной волчанке, рассеянному склерозу, саркоидозу и аутоиммунному гепатиту [5–8]. Недавний метаанализ этнически разных когорт больных ССД подтвердил связь аллели G и генотипа GG с ЛФ ССД. Помимо этого генотип GG был связан с позитивностью по АЦА у больных с ЛФ [2].

ДФ ССД, как указывалось выше, представляет собой более тяжелую форму заболевания с быстрым прогрессированием фиброза кожи, внутренних органов (печени, сердца, пищевода, легких) и плохим прогнозом.

Известно, что интерстициальное поражение легких (ИПЛ) при ССД ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью. В доступной литературе нам не встретилось исследований, связанных с изучением связи полиморфизма гена *FAS* с предрасположенностью к ИПЛ при ССД.

Цель настоящего исследования заключалась в проверке гипотезы о возможной ассоциативной связи полиморфизма (-670A/G) гена *FAS* с ССД, ее клиническими и аутоиммунными фенотипами в российской выборке больных.

Материал и методы

В исследование включено 90 пациентов с ССД, прошедших лечение в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2011 по 2014 г. Все пациенты отвечали клас-

сификационным критериям ССД Американской коллегии ревматологов (ACR) 1980 г. [9]. На основании медицинской документации (диагноз при выписке) все пациенты были классифицированы по характеру течения ССД — острое (О), подострое (ПО) или хроническое (ХТ); по клиническому кожному субтипу — ЛФ и ДФ; длительности заболевания — <3 лет и >3 лет. Кроме того, пациенты были стратифицированы по следующим клиническим фенотипам: наличию или отсутствию дигитальных язвочек (ДЯ+ и ДЯ- соответственно), ИПЛ (ИПЛ+ и ИПЛ-), склеродактилии (СДЛ+ и СДЛ-), поражения сердца (ПС+ и ПС-), поражения пищевода (ПП+ и ПП-). Диагноз ИПЛ был установлен на основании характерной картины по данным мультиспиральной компьютерной томографии грудной клетки. Поражение сердца диагностировалось на основании данных клинического исследования, электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) и холтеровского мониторирования ЭКГ. Поражение пищевода выявлялось по клиническим данным и результатам эндоскопии желудочно-кишечного тракта.

Аутоиммунные фенотипы включали пациентов, в сыворотке которых выявлялось повышение содержания АТА или АЦА. Повышенный и нормальный уровень этих антител обозначали соответственно как (АТА+ и АТА-, АЦА+ и АЦА-). Антинуклеарный фактор (АНФ) и АЦА определяли методом непрямой иммунофлюоресценции на HEp-2 клетках с помощью набора реагентов IMMCO Diagnostics (США), АТА исследовались с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов Orgentec.

Уровень С-реактивного белка (СРБ) определяли высокочувствительным иммунонефелометрическим методом (верхняя граница нормы — 5 мг/л).

Иммунологические исследования были выполнены в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, письменное информированное согласие получено от всех пациентов.

Контрольная группа состояла из 152 условно здоровых не родственных лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Генотипирование. У всех участников взяты образцы венозной крови. ДНК выделена из свежих или замороженных образцов крови солевым методом [10]. Полиморфизм (-670 A/G) гена *FAS* изучен с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестриктивных фрагментов [11]. Праймеры (прямой: 5'-СТАССТААГАГСТАТСТАССГТТС-3' и обратный: 5'-GGCTGTCCATGTTGTGGCTGC-3') были синтезированы в компании «Синтол» (Москва). ПЦР была проведена с использованием следующих температурных циклов: 94 °С — 2 мин, 94 °С — 30 с, 58 °С — 58 с, 72 °С — 30 с, общее количество циклов — 35, финальная достройка ампликона: 72 °С — 10 мин. Продукт амплификации был подвергнут гидролизу с помощью эндонуклеазы *Bst2UI* производства компании «СибЭнзим» (Новосибирск). Продукты рестрикции подвергали электрофорезу в 2% агарозном геле с последующей визуализацией фрагментов ДНК в трансиллюминаторе.

Статистический анализ. Различия в распределении частот аллелей и генотипов между больными и контролем были проанализированы с использованием таблицы сопряженности 2×2 (χ^2). Клинические фенотипы представлены как дихотомические вариабельности. Возраст и длительность заболевания представлены как среднее \pm стан-

дартное отклонение ($M \pm \delta$). Дисперсионный анализ связи между дихотомическими переменными и изученным полиморфизмом гена *FAS* был проведен с помощью ANOVA post-hoc-теста с поправкой на множественные сравнения. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Анализ данных был выполнен с использованием пакета программ Statistica 6.0 (Stat Soft Inc, США).

Результаты

Демографическая и клинико-лабораторная характеристика больных ССД представлена в табл. 1.

Распределение частот генотипов и аллелей гена *FAS* в группе больных ССД и контроле представлено в табл. 2.

Распределение частот генотипов в группах контроля и пациентов находилось в согласии с законом Харди–Вайнберга при использовании χ^2 -теста. Сравнение частот генотипов и аллелей не выявило значимых различий между больными и лицами контрольной группы.

Сравнительный анализ распределения частот генотипов полиморфизма (-670A/G) в выборке больных ССД с разными клиническими фенотипами выявил статистически значимые различия, связанные с характером течения, наличием ДЯ и ИПЛ (табл. 3).

Анализ полученных данных показал, что частота генотипа GA в группе больных с ХТ была достоверно выше, чем у пациентов с О/ПО (72,0 и 47,5% соответственно; $p=0,029$). Суммарная частота GA и GG при ХТ также была выше, чем при О/ОП (86,0 и 57,4% соответственно; $p=0,005$).

При наличии ИПЛ генотипы GA и GG встречались достоверно реже чем у пациентов без ИПЛ (58,0 и 85,7%; $p=0,039$ и 88,4 и 100%; $p=0,002$ соответственно).

Частота генотипа GA у больных с ДЯ была несколько выше, чем при их отсутствии (соответственно 85,7 и 57,1%), но эти различия не достигали статистической достоверности. Однако суммарная частота GA- и GG-генотипов при наличии ДЯ была достоверно выше, чем у пациентов без ДЯ (90,9 и 60,3%; $p=0,017$).

Выявлена тенденция к более высокой частоте GA-генотипа у пациентов, серопозитивных по АТА, по сравнению с серонегативными ($p=0,068$). В то же время генотип GG у серопозитивных больных встречался достоверно реже, чем у серонегативных (6,1 и 21,6%; $p=0,049$).

Не выявлено статистически значимых ассоциаций изученного полиморфизма гена *FAS* с длительностью ССД, кожной формой, ПС, ПП, СДЛ, повышением уровня АНФ, АЦА и СРБ.

Таким образом, в настоящем исследовании на сравнительно небольшой выборке российских больных не установлено статистически значимой ассоциативной взаимосвязи изученного полиморфизма -670A/G с предрасположенностью к ССД в целом и большинством ее клинико-иммунологических фенотипов. Выявлена статистически значимая положительная ассоциативная связь аллели G (генотипы GG и GA) с наличием ДЯ. В то же время у больных с ИПЛ аллель G (генотипы GG и GA) выявляется реже, чем у больных при отсутствии ИПЛ.

Обсуждение

В данном пилотном исследовании мы впервые изучили ассоциативную взаимосвязь полиморфизма (-670) A/G промоторной области гена *FAS* с предрасположенностью к ССД и некоторыми ее клиническими фенотипами в российской выборке больных. В настоящее время роль

факторов внутренней и внешней среды в развитии ССД и ее клинико-иммунологических субтипов окончательно не выяснена, однако семейные, эпидемиологические и популяционные исследования подтверждают важную роль генетических факторов в ее патогенезе. По сравнению с популяцией распространенность ССД повышена в семьях со вторичными случаями заболевания (0,026 и 1,6%) [12]. Установлена более высокая конкордантность уровней антинуклеарных антител у монозиготных близнецов с ССД по сравнению с дизиготными [13]. Выявлена высокая частота ССД в некоторых генетически изолированных популяциях, таких как индейцы племени Choktaw [14].

Таблица 1 Характеристика пациентов с ССД (n=90)

Показатели	Значение
Пол, м./ж., n	8/82
Возраст, годы, $M \pm \delta$	49,4 \pm 12,2
Длительность, годы, $M \pm \delta$	11,1 \pm 9,5
ЛФ, n	42
ДФ, n	48
О/ПО, n	40
ХТ, n	50
ИПЛ+, n	75
ПС+, n	32
ПП+, n	78
ДЯ+, n	22
СДЛ+, n	49
СРБ \geq 5 мг/мл, n	39
АТА+, n	52
АЦА+, n	16
АНФ+, n	68

Таблица 2 Распределение частот генотипов и аллелей гена *FAS*, n (%)

Генотип/аллель	ССД (n=90)	Контроль (n=152)
AA	21 (23,3)	48 (31,6)
GA	58 (64,4)	78 (51,3)
GG	11 (12,2)	26 (17,1)
	2n (%)	2n (%)
A	100 (55,5)	174 (57,2)
G	80 (44,5)	130 (42,8)

Таблица 3 Ассоциативная взаимосвязь генотипов гена *FAS* и некоторых клинических фенотипов ССД, n (%)

Клинические фенотипы	Генотипы		
	AA	GA	GG
О/ПО	17 (42,5)	19 (47,5)	4 (10,0)
ХТ	7 (14,0)	36 (72,0)*	7 (14,0)
ИПЛ+	21 (30,4)	40 (58,0)	8 (11,6)
ИПЛ-	0	18 (85,7)*	3 (14,3)
ДЯ+	2 (9,1)	18 (81,8)*	2 (9,1)
ДЯ-	25 (39,7)	36 (57,1)	2 (3,2)

Примечание. * – $p < 0,05$.

В настоящем исследовании в российской выборке больных мы изучили полиморфизм -670A/G гена *FAS*, который, согласно недавним исследованиям, связан с предрасположенностью к ССД. Анализ распределения частот генотипов и аллелей не выявил достоверной связи данного генетического маркера с предрасположенностью к ССД. Наши данные отличаются от исследований, проведенных ранее в других популяциях. В когорте итальянских пациентов с ССД была выявлена достоверно более высокая частота аллели А по сравнению с контрольной группой. Генотип АА был ассоциирован с предрасположенностью к ССД как в общей группе больных, так и у пациентов с ЛФ и ДФ [1]. Несколько иные данные были получены в большом многоцентровом исследовании при изучении 9 этнически разных когорт. В британской, итальянской и белой американской когортах различалась ассоциация аллели G с ЛФ ССД [отношение шансов (ОШ) – 1,25; 1,43 и 1,18 соответственно]. В метаанализе была показана ассоциация аллели G (ОШ – 1,10) и генотипа GG (ОШ – 1,13) с ЛФ ССД [2]. Кроме того, в рецессивной генетической модели авторы установили сильную ассоциацию генотипа GG с ЛФ и позитивностью по АТА у больных с этой формой ССД. Мы не смогли подтвердить указанные выше данные, что можно объяснить небольшой по численности выборкой пациентов и генетическими особенностями российской популяции. Кроме того, нельзя исключить влияния генетических вариантов главного активатора апоптоза Т-клеток – растворимой формы FAS-белка.

Нами впервые была выявлена ассоциативная связь некоторых клинических фенотипов ССД с аллелью G. Промоторный полиморфизм (-670) A/G влияет на экспрессию гена *FAS*. Замена аллели А на аллель G приводит к разрушению интерферон- γ -связывающего сайта для транскрипционного фактора STAT1. Было показано, что здоровые индивидуумы, гомозиготные по основной аллели

А («дикий тип»), имеют более высокие уровни экспрессии гена *FAS*, чем лица, гомозиготные по аллели G («мутантная» аллель) [15]. В связи с этим была выдвинута гипотеза, согласно которой повышенная экспрессия растворимого FAS-белка, наблюдаемая у больных ССД, является попыткой иммунной системы отменить аутореактивные, иммунные процессы, наблюдаемые при ССД. Исходя из этого, уровень FAS у индивидуумов, несущих генотип GG, будет в меньшей степени повышаться через STAT1-сигнальный каскад экспрессии этого белка, в результате чего эти лица в большей степени будут подвергаться действию аутореактивных Т-клеточных клонов.

Наши данные имеют ряд ограничений, обусловленных, во-первых, небольшим размером выборки больных ССД, а во-вторых, преобладанием среди них пациентов с ИПЛ (75 из 90). Найденные нами ассоциации с некоторыми клиническими фенотипами ССД нуждаются в верификации на больших по численности выборках в различных популяционных группах. Необходимо также изучение других функциональных генетических вариантов гена *FAS* и растворимой формы белка FAS одновременно, чтобы проверить значение оси FAS/FAS-лиганд, играющей значительную роль в аутореактивных, иммунных процессах при ССД.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Liakouli V, Manetti M, Pacini A, et al. The -670G>A polymorphism in the FAS gene promoter region influences the susceptibility to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(4):584-90. doi: 10.1136/ard.2008.088989
- Broen J, Gourh P, Rueda B, et al. The FAS - 670A>G polymorphism influences susceptibility to systemic sclerosis phenotypes. *Arthritis Rheum.* 2009;60(12):3815-20. doi: 10.1002/art.24964
- Cipriani P, Fulminis A, Pingiotti E, et al. Resistance to apoptosis in circulating α/β and γ/δ T lymphocytes from patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006;33:2003-14.
- Wetzig T, Petri JB, Mittag M, Hausteil UF. Serum levels of soluble FAS/APO-1 receptor are increased in systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res.* 1998;290(4):187-90. doi: 10.1007/s004030050288
- Kamenitsu S, Ihara K, Saifiddin A, et al. A functional polymorphism in fas (CD95/APO-1) gene promoter associated with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002;29(6):1183-8.
- Wasfi YS, Silveria LJ, Jonth A, et al. Fas promoter polymorphisms: genetic predisposition to sarcoidosis in African-Americans. *Tissue Antigens.* 2008;72(1):39-48. doi: 10.1111/j.1399-0039.2008.01060.x
- Agarwal K, Czaja AJ, Donaldson PT. A functional Fas promoter polymorphism is associated with a severe phenotype in type 1 autoimmune hepatitis characterized by early development of cirrhosis. *Tissue Antigens.* 2007;Mar;69(3):227-35. doi: 10.1111/j.1399-0039.2006.00794.x
- Van Veen T, Kalkers NF, Crusius JB, et al. The FAS-670 polymorphism influences susceptibility to multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2002 Jul;128(1-2):95-100. doi: 10.1016/S0165-5728(02)00163-7
- Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980;23:581-90. doi: 10.1002/art.1780230510
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;Feb 11;16(3):1215. doi: 10.1093/nar/16.3.1215
- Huang QR, Morris D, Manolios N. Identification and characterization of polymorphisms in the promoter region of the human Apo-1/Fas (CD95) gene. *Mol Immunol.* 1997 Jun;34(8-9):577-82. doi: 10.1016/S0161-5890(97)00081-3
- Meier FM, Frommer KW, Dinser R, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EUSTAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2012 Aug;71(8):1355-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200742
- Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:139-53. doi: 10.1097/00005792-200203000-00004
- Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynaud JP, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:154-67. doi: 10.1097/00005792-200203000-00005
- Mahfoudh W, Bel H Jr, Romdhane A, Chouchane L. A polymorphism in FAS gene promoter correlated with circulating soluble FAS levels. *Int J Immunogenet.* 2007 Jun;34(3):209-12. doi: 10.1111/j.1744-313X.2007.00676.x

Вопросы оптимизации терапии метотрексатом у больных ревматоидным артритом

Гриднева Г.И., Муравьев Ю.В., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В., Каратеев Д.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Галина Игоревна Гриднева; gigridneva@mail.ru

Contact: Galina Gridneva; gigridneva@mail.ru

Поступила 20.06.16

Цель исследования — оценка безопасности и эффективности монотерапии больных ревматоидным артритом (РА) метотрексатом (МТ) в форме раствора для подкожного введения (ПК МТ) с использованием расчетного дозирования

Материал и методы. В 12-месячное проспективное контролируемое исследование включены 106 больных ранним РА, которым назначался ПК МТ. Исследование проводилось на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках общеинститутской программы РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и биологических препаратов при Раннем активном Артрите).

Результаты и обсуждение. При монотерапии ПК МТ в течение 12 мес цель лечения (ремиссия или низкая активность) достигнута у 68% больных активным РА, которые не нуждались в назначении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). У 36% больных лечение сопровождалось возникновением нежелательных реакций (НР), явившихся основанием для полной его отмены у 8%. Лечебный эффект ПК МТ зависел от индекса массы тела (ИМТ) и более выражен у больных с нормальными его значениями (≤ 25 кг/м²), нежели при избыточной массе тела или ожирении. Частота развития НР не зависела от длительности заболевания и массы тела больного, получающего ПК МТ. Добавление ГИБП к монотерапии ПК МТ не привело к увеличению частоты НР. При раннем РА эффект был лучше при назначении ПК МТ в комбинации с низкими дозами пероральных глюкокортикоидов.

Полученные результаты показали целесообразность интенсивного применения МТ в дозах, рассчитанных на 1 м² поверхности тела, зависимость лечебного действия и независимость частоты и тяжести НР от ИМТ больного.

Ключевые слова: метотрексат; оптимизация; ревматоидный артрит; индекс массы тела; РЕМАРКА.

Для ссылки: Гриднева ГИ, Муравьев ЮВ, Лучихина ЕЛ и др. Вопросы оптимизации терапии метотрексатом у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):41-47.

ISSUES OF OPTIMIZATION OF METHOTREXATE THERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS Gridneva G.I., Muravyev Yu.V., Luchikhina E.L., Demidova N.V., Karateev D.E.

Objective: to evaluate the safety and efficiency of monotherapy with methotrexate (MTX) solution for subcutaneous injection (SC MTX), by using the estimated dosing, in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. A 12-month prospective controlled study enrolled 106 patients with early RA who were given SC MTX was conducted at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in the framework of the REMARCA (Russian investigation of Methotrexate and biologicals for early active Arthritis) program.

Results and discussion. 12-month SC MTX monotherapy could achieve the treatment goal (remission or low disease activity) in 68% of the patients with active RA who did not need biological agents (BAs). In 36% of the patients, the treatment caused adverse reactions (ARs) that were the basis for its complete discontinuation in 8%. The therapeutic effect of SC MTX depended on body mass index (BMI) and was more pronounced in patients with its normal values (≤ 25 kg/m²) than in those with overweight or obesity. The incidence of ARs did not depend on the duration of the disease and the weight of a patient receiving SC MTX. Addition of BAs to SC MTX monotherapy did not lead to an increase in the frequency of ARs. In early RA, the effect was better when SC MTX was used in combination with low-dose oral glucocorticoids.

The findings showed the expediency of intensively using SC MTX at the doses calculated per 1 m² of the body surface, the dependence of therapeutic action and the independence of the frequency and severity of ARs from the patient's BMI.

Key words: methotrexate; optimization; rheumatoid arthritis; body mass index; REMARCA.

For reference: Gridneva GI, Muravyev YuV, Luchikhina EL, et al. Issues of optimization of methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):41-47 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-41-47>

В настоящее время перспективным направлением в ревматологии представляется совершенствование схем применения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) при РА; ключевым среди них признан метотрексат (МТ) — эффективный, относительно безопасный и фармакоэкономически выгодный препарат, являющийся «золотым стандартом» терапии ревматических заболеваний [1]. Перечисленные характери-

стики оправдывают его использование для проведения ранней «агрессивной» и при этом достаточно гибкой терапии [2, 3], соответствующей принципам современной стратегии лечения РА. Однако до 36% больных вынуждены отменять МТ, в первую очередь из-за нежелательных реакций (НР) [4, 5].

Показано, что эффективность МТ в форме для перорального приема мало предсказуема в связи с выраженными фармакоки-

нетическими колебаниями [1], в отличие от парентеральных форм. Кроме того, эффективная концентрация активных метаболитов МТ – полиглутаматов – быстрее достигается при парентеральном введении [6]. МТ в форме раствора для самостоятельного подкожного (ПК) введения зарегистрирован в России относительно недавно (в 2009 г.). Эта лекарственная форма имеет ряд преимуществ (обеспечивает точность дозировки, независимость от медицинского персонала, практически сводит к нулю вероятность развития осложнений, связанных с нарушением стерильности при инъекциях) и активно изучается в настоящее время.

Цель исследования – оценка безопасности и эффективности монотерапии больных РА МТ в форме раствора для ПК введения с использованием расчетного дозирования.

Материал и методы

В данное проспективное исследование включены 106 больных (85 женщин, 21 мужчина) активным РА (DAS28-СОЭ >3,2), с длительностью болезни от 1 до 53 мес (в среднем 11,8±10,9 мес), в возрасте от 22 до 74 лет (средний возраст – 51,9±12,8 года), не получавших ранее ПК МТ, в соответствии с критериями включения в исследование РЕМАРКА [7]. У 47 из них длительность РА составляла <6 мес, у 59 – от 6 до 53 мес. Наблюдение про-

водилось согласно программе РЕМАРКА, следуя принципу лечения до достижения цели (Treat-to-Target) [8]. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все больные подписали согласие на участие в исследовании.

Клиническая характеристика больных приведена в табл. 1.

Применение БПВП и глюкокортикоидов (ГК) больными с разной длительностью РА до включения в исследование представлено в табл. 2.

Больные обследовались при включении в исследование, через 3, 6 и 12 мес от начала лечения; при возникновении НР или коррекции дозы проводились промежуточные визиты. Во время визита определялось: число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, общая оценка активности заболевания больным (ООАБ) и врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценивался функциональный статус по индексу НАQ. Выполнялся общеклинический анализ крови с подсчетом форменных элементов, измерением уровня гемоглобина и СОЭ по Вестергрену, определялось содержание аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, билирубина и его фракций, альбумина и его фракций, электролитов, С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). До начала лечения проводились электрокардиография (ЭКГ), рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки. На всех этапах активность заболевания определялась с помощью индексов DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, SDAI [9].

Всем больным в качестве БПВП назначался ПК МТ (Методжект™ – Metoject 10 мг/мл, производство MEDAC, Германия) в начальной дозе 10–15 мг/нед. Доза препарата повышалась на 5 мг каждые 1–2 нед до достижения целей терапии, достижения максимально допустимой дозы (30 мг/нед) или развития НР. Всем больным назначалась фолиевая кислота (ФК) в дозе ≥5 мг/нед в любой день (дни), кроме дня введения ПК МТ. Допускалось введение ГК (бетаметазона) внутрисуставно не чаще чем два раза в 3 мес и пероральный прием ГК в дозе ≤10 мг/сут (в пересчете на преднизолон). По мере необходимости допускалось применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в средних терапевтических дозах (в подавляющем большинстве случаев – нимесулид 100–200 мг/сут).

За основу для определения границ персонального «терапевтического окна» были взяты рекомендации D.E. Furst и соавт. [10], которые предложили рассчитывать дозу МТ в миллиграммах на 1 м² поверхности тела, начиная лечение с 10 мг/м². Верхней границей индивидуального интервала дозирования условно считали 15 мг/м², так как при дальнейшем увеличении возникает вероятность превысить максимально допустимую дозу (30 мг/нед), фигурирующую в отечественных и зарубежных рекомендациях [11, 12]. Соответствующий расчет проводился автоматически с использованием калькулятора, составленного нами в программе Microsoft Excel. Площадь поверхности тела рассчитывали по формуле R. Mosteller:

$$\text{Площадь поверхности тела (м}^2\text{)} = \frac{\text{масса тела (кг)} \cdot \text{рост (см)}}{3600}$$

Таблица 1 Характеристика больных РА, включенных в исследование

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	85 (80)
Мужчины, n (%)	21 (20)
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	54 [45; 61]
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [25-й; 75-й перцентили]	26,3 [23,1; 30,3]
Площадь поверхности тела, м ² , Me [25-й; 75-й перцентили]	1,8 [1,71; 2,03]
Длительность заболевания на момент включения, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [5; 14]
Длительность РА ≤6 мес, n (%)	47 (44)
Длительность РА >6 мес, n (%)	59 (56)
РФ+, n (%)	84 (79)
АЦЦП+, n (%)	87 (82)
DAS28-СОЭ, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,4 [4,7; 6,2]
DAS28-СОЭ, M±δ, баллы	5,5±1,1
3,2 <DAS28-СОЭ ≤5,1, n (%)	15 (14%)
DAS28-СОЭ >5,1, n (%)	91 (86)
НАQ, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,50 [1,0; 1,875]
НАQ, баллы, M±δ	1,43±0,66

Таблица 2 Терапия до включения больных в исследование, n (%)

Препарат, доза, режим приема	Длительность РА	
	≤6 мес	>6 мес
МТ внутрь или внутримышечно (10–15 мг/нед)	4 (9)	10 (17)
Другие БПВП (сульфасалазин 1500–2000 мг/сут, гидроксихлорохин 200 мг/сут)	3 (6)	20 (34)
ГК внутрь от 1 до 8 мг метилпреднизолона в сутки	6 (13)	12 (20)

Эффективность терапии оценивали по динамике индекса DAS28. Ремиссия заболевания определялась по критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2011 г. [13] и по значению индекса DAS28 (<2,6) [9]. Всем больным с недостаточным лечебным эффектом монотерапии ПК МТ в достаточной лечебной дозе назначался генно-инженерный биологический препарат (ГИБП). Наиболее частой причиной назначения ГИБП были НР, в большинстве случаев сочетавшиеся с неэффективностью ПК МТ, которая констатировалась консилиумом экспертов индивидуально в каждом конкретном случае на основании комплекса данных (сохранение высокой активности заболевания по DAS28 либо SDAI, отсутствие эффекта по критериям EULAR, а также если при лечении МТ в высокой дозе в течение ≥ 12 нед не были достигнуты конечные цели терапии).

НР присваивался код и определялась тяжесть по 4-балльной шкале по классификации T. Woodworth и соавт. [14]. Причинно-следственная связь НР с МТ оценивалась по шкале С.А. Naganjo и соавт. [15].

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты

В исследование включено 106 больных РА. У 103 из них монотерапия МТ проводилась ≥ 3 мес, у 71 – ≥ 6 мес и у 50 – ≥ 12 мес. В остальных случаях МТ был отменен из-за НР или назначалась комбинированная терапия. У 37% больных, которым назначался ГИБП, длительность РА составляла ≤ 6 мес, у 63% – 6 мес и более. Среди лиц, которым были назначены ГИБП, статистически значимо меньшее количество больных получали ГК перорально на всех этапах лечения ($p=0,04$ для 3 мес; $p=0,02$ для 6 мес; $p=0,07$ для 12 мес). Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) больных, получавших ГИБП, было выше, чем у тех, кому проводилась монотерапия ПК МТ ($p=0,04$ для 3 мес; $p=0,05$ для 6 мес; $p=0,06$ для 12 мес). Количество НР и доза ПК МТ (разовая, фактическая расчетная и кумулятивная) не различались в группах больных, получавших ГИБП и монотерапию МТ.

Из 50 больных, которым в течение 12 мес не потребовалось назначения ГИБП, 34 (68%) достигли целевого значения DAS28-СОЭ (табл. 3).

Оценку эффективности МТ в расчетной дозе 10–15 мг/м² в неделю проводили на каждом этапе исследования. Значения ЧПС, DAS28, DAS28-СРБ, лечебный эффект по DAS28, CDAI, SDAI, HAQ, EQ, частота ремиссии по ACR/EULAR 2011, результат лечения (активность по DAS28-СОЭ) статистически значимо не различались в группах больных, достигших либо не достигших расчетной целевой дозы 10 мг/м² в неделю. Мы расширили гипотезу D.E. Furst и соавт. о том, что нижней границей целевой расчетной дозы является 10 мг/м², повысив эту планку до 12,5 мг/м². Больные были соответственно перераспределены на две группы: группа А (n=31) с расчетной фактической дозой $\geq 12,5$ мг/м² в неделю и группа Б (n=75) с расчетной фактической дозой <12,5 мг/м² в неделю. После 3 мес лечения значения СРБ и HAQ в группе А (n=31) были достоверно ниже, чем в группе Б (n=75): соответственно 3,2 [0,8; 8,7] и 8,5 [2,65; 15,3] мг/мл ($p=0,038$); 1,125 [0,5; 1,7] и 0,75 [0,25; 1,125] ($p=0,04$). После 6 мес лечения больные группы А (n = 23) по сравнению с группой Б (n=48) статистически значимо демонстрировали: меньшее значение DAS28-СРБ (2,4 \pm 0,8 и 3,1 \pm 1,3; $p=0,0043$), более выраженное снижение DAS28 (3 \pm 1,1 и 2,1 \pm 1,4; $p=0,0004$); меньшее значение CDAI (6,6 \pm 5,4 и 10,5 \pm 9; $p=0,04$) и более выраженное снижение CDAI (25 \pm 11 и 17,7 \pm 14,1; $p=0,0084$); меньшее значение ЧПС (0,5 [0; 1,5] и 2 [0,5; 3]; $p=0,046$); меньшее число НР [1 (4,8%) и 14 (29%) соответственно; $p=0,02$]. Кроме того, ни у одного больного из группы А не выявлено отсутствие эффекта по критериям EULAR, тогда как в группе Б у 12% больных эффект отсутствовал. После 12 мес лечения различий между группами по терапевтическому эффекту не выявлено. В группе А (n=21) по сравнению с группой Б (n=29) достоверно реже выявлялись НР: 3 (14%) и 12 (41%) соответственно ($p=0,039$). Итоговая частота отмен ПК МТ в этих группах не различалась. За все время исследования дозы $\geq 12,5$ мг/м² в неделю достигли 49 (46 %) больных.

Были исследованы возможные факторы прогноза хорошего ответа на лечение по EULAR (по аналогии с метаанализом V.C. Romao и соавт. [16]). Для этого были выделены две группы: в первую вошли 46 больных с хорошим эффектом (n=46), во вторую – 57 больных с умеренным лечебным эффектом либо отсутствием лечебно-

Таблица 3 Проводимое лечение и его эффективность, n (%)

Показатель	Исходно	3 мес	6 мес	12 мес
Монотерапия ПК МТ:				
всего	106 (100)	103 (97)	71 (67)	50 (47)
длительность РА ≤ 6 мес	47 (100)	47 (100)	35 (74)	27 (57)
длительность РА >6 мес	59 (100)	56 (95)	36 (61)	23 (39)
Изменения терапии:				
отмена ПК МТ из-за НР	0	3 (3)	12 (11)	12 (11)
назначение ГИБП	0	3 (3)	23 (22)	42 (40)
другое	0	0	0	2 (2)
Эффективность монотерапии ПК МТ:				
достигнута низкая активность (DAS28-СОЭ <3,2):				
длительность РА ≤ 6 мес	–	17 (36)	26 (74)	18 (69)
длительность РА >6 мес	–	20 (34)	17 (47)	16 (66)
достигнута ремиссия (DAS28-СОЭ <2,6):				
длительность РА ≤ 6 мес	–	9 (19)	15 (43)	13 (48)
длительность РА >6 мес	–	8 (14)	11 (31)	6 (26)

Таблица 4 Характер и частота развития НР, связанных с ПК МТ

Наименование	Число НР	Доля от числа всех НР, % (n=48)	Доля от числа всех больных, % (n=106)
Повышение уровня АСТ и/или АЛТ	12	25	11
Тошнота	8	17	8
Постдозовые реакции	6	13	6
Алопеция	5	10	5
Инфекции	3	6	3
Лейкопения	3	6	3
Кожные реакции в месте введения	3	6	3
Другая кожная патология	2	4	2
Диарея	2	4	2
Аллергия в виде сыпи	1	2	1
Металлический привкус во рту	1	2	1
Абсцесс (инфильтрат) мягких тканей, удаленный от места введения	1	2	1

го эффекта. У трех больных эффект не оценивался, поскольку ПК МТ был отменен из-за аллергических и выраженных постинъекционных реакций, возникших после одного, двух или трех введений, т. е. раньше, чем минимальный лечебный эффект мог бы быть достигнут. Исходные значения DAS28-СРБ, ООАБ и ИМТ в первой группе были ниже, чем во второй (соответственно $5 \pm 0,8$ и $5,5 \pm 1$, $p=0,042$; 49 ± 18 и 59 ± 17 , $p=0,033$; 26 ± 6 и $28,4 \pm 5$ $\text{кг}/\text{м}^2$, $p=0,034$). Больные группы 1 несколько чаще принимали ГК перорально, чем больные группы 2 (24 и 11% соответственно), однако различия не были достоверными ($p=0,08$).

У 38 больных в нашем исследовании зарегистрировано 48 НР, связь которых с ПК МТ по шкале С.А. Naranjo и соавт. классифицируется как вероятная и определенная (≥ 5 баллов): 29 (60%) – у больных с длительностью РА ≤ 6 мес и 19 (40%) – при длительности РА > 6 мес. Связь остальных 22 НР с ПК МТ по шкале С.А. Naranjo и соавт. не подтверждена.

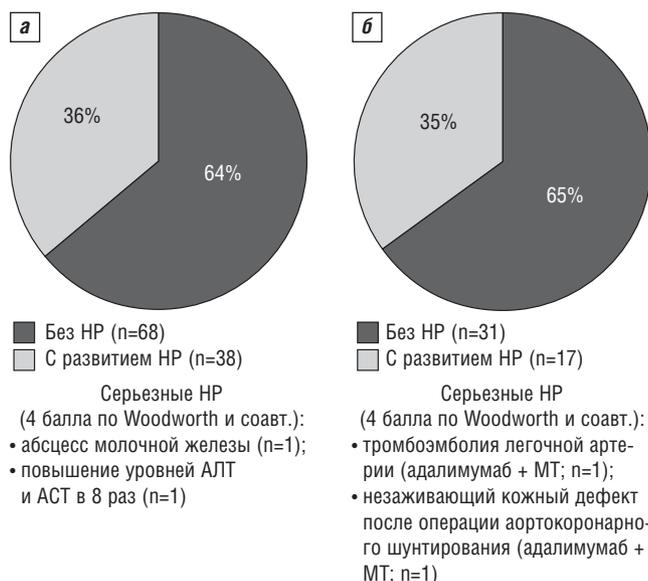


Рис. 1. НР в группах монотерапии ПК МТ (а) и комбинированной терапии ПК МТ + ГИБП (б)

НР возникали преимущественно у женщин (35 из 38), средняя доза ПК МТ на момент развития НР составила $21,1 \pm 3,85$ $\text{мг}/\text{нед}$. РА давностью > 6 мес наблюдался у 15 больных с НР (39%), < 6 мес – у 23 (61%). Кумулятивная доза МТ на момент возникновения НР составляла от 20 до 1010 мг , средняя фактическая расчетная доза – $11,7 \pm 2,5$ $\text{мг}/\text{м}^2$, среднее значение ИМТ – 26 ± 5 $\text{кг}/\text{м}^2$. ПК МТ полностью отменен из-за НР у 9 (8%) больных, временно (на 3 нед и дольше) – у 3 (4%). При этом большая часть НР (83%) возникла в течение первых 3 мес лечения. В трех случаях причиной отмены послужило сочетание какой-либо НР и неэффективности ПК МТ.

Из табл. 4 видно, что четверть всех НР составили случаи повышения уровня АСТ и/или АЛТ, на втором месте по частоте была тошнота, на третьем – постдозовые (или постинъекционные) реакции. Остальные НР развивались у единичных больных. Большинство НР отнесены к 1–3-й степени тяжести, лишь одна НР потребовала госпитализации (4-я степень тяжести – выраженное повышение уровней трансаминаз, в 8 раз) и одна – хирургического вмешательства (абсцесс молочной железы, лечение проводилось амбулаторно по месту жительства пациентки).

Больные, получающие комбинированную терапию, прослежены в течение ≥ 3 мес от начала лечения ГИБП, максимальная продолжительность наблюдения составила 15 мес. По результатам сравнительного анализа, добавление ГИБП к монотерапии ПК МТ не привело к увеличению частоты НР (рис. 1).

Специально проанализированы эффективность и безопасность монотерапии ПК МТ у больных с разным ИМТ. Выделены три группы: в первой ИМТ составлял < 25 $\text{кг}/\text{м}^2$ (т. е. оставался в пределах нормы, по критериям Всемирной организации здравоохранения [17]), во второй – $25–30$ $\text{кг}/\text{м}^2$ (повышенная масса тела) и в третьей – свыше 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ (табл. 5). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, площади поверхности тела, средней продолжительности заболевания, частоте при- менения ГК.

Ни один из больных с ожирением не получал дозы ≥ 15 $\text{мг}/\text{м}^2$ в неделю. Максимальная доза на 1 м^2 поверхности тела среди лиц с ожирением составила всего лишь $13,5$ мг .

Таблица 5 Эффективность и безопасность ПК МТ в группах больных с различным ИМТ

Результат, показатель	ИМТ		
	≥30 кг/м ²	25–30 кг/м ²	<25 кг/м ²
Число больных	29	29	48
Доза МТ, мг/нед, М±δ	23±4	22±4	21±4
Получали ≥10 мг/м ² в нед ПК МТ к 12 мес лечения, n (%)	22 (76)*	25 (86)	44 (92)*
Получали максимально разрешенную дозу (15 мг/м ² в неделю, но ≤30 мг/нед) в течение ≥3 мес, n (%)	0*	0*	17 из 48* (35)
Назначен ГИБП, n (%)	16 (55)*	12 (41)	14 (29)*
Хороший эффект монотерапии (EULAR), n (%)	11 (38)	9 (31)	26 (54)
Монотерапия ПК МТ			
Монотерапия к 12 мес, n (%) от исходного количества	9 (31)	17 (58)	24 (50)
Ремиссия по ACR/EULAR 2011 г., n (%)	4 (33)	4 (23)	11 (34)
DAS28-COЭ <3,2, n (%)	7 (14)	10 (20)	17 (34)
Нежелательные реакции, n (%)	7 (24)	12 (41)	19 (40)
Частота отмен ПК МТ, n (%)	3 (10)	3 (10)	6 (13)

Примечание. * – p<0,05.

Оценены эффективность и безопасность монотерапии ПК МТ в относительно высоких дозах (15 мг/м² в неделю и выше, но ≤30 мг/нед; n=11). Не выявлено различий значения индекса DAS28-COЭ, в этой группе по сравнению с группой больных, получавших меньшие дозы, однако после 12 мес лечения ремиссия по критериям ACR/EULAR 2011 г. наступала чаще в группе больных, получавших более высокие дозы ПК МТ (p=0,05 и p=0,02 соответственно). Среди больных, включенных в исследование, 62 (59%) получали ПК МТ в дозе 25 мг в течение по крайней мере 12 нед. Частота достижения ремиссии и частота назначения ГИБП в этой группе и среди больных, получавших <25 мг/нед, не различались, а НР при назначении ПК МТ в большей дозировке отмечались статистически значимо реже (p=0,0007; рис. 2).

Обсуждение

Давно доказано, что МТ имеет дозозависимый эффект [18]. Тем не менее еженедельное количество вводимого препарата — только один из аспектов проблемы дозировки МТ. Как было неоднократно замечено, у одних больных эффект развивается уже при применении 15 мг МТ в неделю, другим требуется гораздо большая доза для достижения того же эффекта [19].

Индивидуальный расчет целевой дозы по площади поверхности тела, как это было рекомендовано D.E. Furst (10–15 мг/м² в неделю), не показал себя однозначно эффективным в данной работе, при этом удалось продемонстрировать, что оптимальным с точки зрения эффективности и безопасности является интервал дозирования 12,5–15 мг/м² в неделю.

В доступной нам литературе содержится мало подробной информации о практике применения максимально разрешенных доз МТ. Так, в исследовании CAMERA [20] отмечено, что доза 30 мг/нед может быть достигнута за 18 нед, однако авторы не приводят характеристику больных и анализ профиля безопасности. В исследовании PROMPT [21] максимальная доза МТ также составляла 30 мг/нед, но какая-либо детализация НР (виды, частота, тяжесть и т. д) или эффективности также отсутствует.

В нашей работе в группе больных, получавших максимальные разрешенные дозы МТ (25–30 мг/нед) в течение по крайней мере 12 нед, статистически значимо реже отмечались НР при монотерапии ПК МТ. Это можно объяснить тем, что отсутствие НР позволило увеличивать дозу МТ до 25 мг и выше, достигая расчетного целевого значения и повышая, в конечном счете, эффективность препарата. Примечательно, что терапия столь высокими дозами ПК МТ не приводила к повышению частоты НР.

В нашем исследовании более низкая исходная активность заболевания по DAS28-СРБ, меньшее значение ООАБ по ВАШ, прием ГК, а также более низкий ИМТ могут считаться вероятными прогностическими факторами хорошего лечебного эффекта по критериям EULAR. Полученные данные частично совпадают с данными мета-анализа [16].

Предикторами назначения ГИБП в данном исследовании являлись более высокая исходная активность РА, отсутствие перорального приема ГК (при этом внутрисуставное введение ГК не влияло на частоту назначения ГИБП). В группе больных, получающих комбинированную терапию, ИМТ больных был достоверно выше.

Число НР, возникших во время применения ПК МТ (45%; n=48), оказалось сопоставимым с данными, полу-

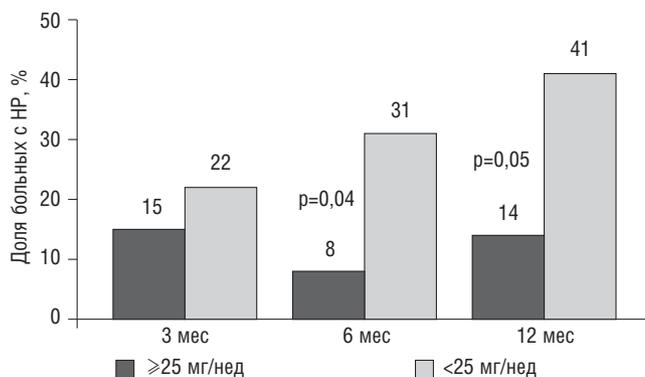


Рис. 2. Безопасность монотерапии РА высокими дозами ПК МТ

ченными в большом двойном слепом сравнительном исследовании ПК и перорального применения МТ (45%) [22]. В нашей работе отмены ПК МТ зафиксированы у 12 (11%) больных, что также перекликается с данными J. Braun (9,9%) [22]. В ретроспективном исследовании R.V. Müller и соавт. [23], включившем 70 больных, представлена детализация причин отмены ПК МТ. В этой работе суммарное количество НР, послуживших причиной отмены ПК МТ оказалось меньшим, чем в нашем исследовании (22,5%). Повышение уровня АСТ и/или АЛТ мы наблюдали чаще, чем R.V. Müller и соавт. (2,8 и 1,4% соответственно), а проявления со стороны ЖКТ – значительно реже (1,9 и 10% соответственно). В нашей работе и обсуждаемом исследовании причиной отмены стали «постдозовые реакции» (1,9 и 1,4%), аллергия в виде сыпи (0,9 и 1,4%), инфекции (0,9 и 1,4% соответственно). Лейкопения у 1 (0,9%) больного и кожная патология у 2 (1,9%) больных стали причиной отмены ПК МТ в нашем исследовании. R.V. Müller и соавт. не упоминают таких НР, но указывают в качестве причин отмены по одному случаю интерстициального поражения легких, кашля, афтозного стоматита и почечной недостаточности, которые в нашей работе не встречались.

K. Visser и соавт. [24] было показано, что у здоровых добровольцев с избыточной массой тела уровень провоспалительных веществ повышен. S. Ajeganova и соавт. [25], а также N. Ellerby и соавт. [26] показали, что в поздней стадии РА ожирение обуславливает риск не достичь ремиссии, причем независимо от частоты сопутствующих заболеваний. В нашей работе ремиссия, особенно на ранних этапах лечения, чаще наблюдалась у больных с более низким ИМТ (что совпадает с данными зарубежных авторов [26–28]). Возможно, это связано с более высокими значениями ООАБ у больных с высоким ИМТ, как это было показано в исследовании BeST [29]. В других работах предположительным механизмом снижения частоты ремиссии у больных с ожирением называют «непереносимость» и снижение эффекта [30]. В нашей работе не выявлено различий частоты возникновения НР у больных с повышенной и нормальной массой тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Nacional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guidelines]. Moscow: GEOTAR Media; 2008. P. 290–331].
2. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2012;51 Прил. 1:1–24 [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis 2012: place of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51 Suppl 1:1–24 (In Russ.)].
3. Pincus T, Cronstein B, Braun J. Methotrexate – the anchor drug – an introduction. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Sep–Oct;28(5 Suppl 61):S1–2. PMID: 21044424
4. Alarcon GS, Tracy IC, Strand GM, et al. Survival and drug discontinuation analyses in a large cohort of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 1995 Sep;54(9):708–12. doi: 10.1136/ard.54.9.708
5. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating system-

atic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1086–93. doi: 10.1136/ard.2008.094474

Выводы

1. При монотерапии ПК МТ в течение 12 мес цель лечения (ремиссия или низкая активность) достигнута у 68% больных активным РА, которые не нуждались в назначении ГИБП.

2. Применение в течение 12 мес ПК МТ у 36% больных сопровождалось возникновением НР, явившихся основанием для полной его отмены у 8% пациентов.

3. Лечебный эффект ПК МТ зависел от ИМТ и был более выражен у больных с нормальными его значениями (≤ 25 кг/м²), нежели при избыточной массе тела или ожирении.

4. Частота развития НР не зависела от длительности заболевания и массы тела больного, получающего ПК МТ.

5. Добавление ГИБП к монотерапии ПК МТ не привело к увеличению частоты НР.

6. При раннем РА эффект был лучше при назначении ПК МТ в комбинации с низкими дозами пероральных ГК.

Прозрачность исследования.

Исследование проводилось в рамках научных тем: № 334 «Ранний артрит: клинико-диагностические особенности, исходы, принципы активной терапии», государственный регистрационный номер 0120.081.06.10 и № 363 «Стратегия лечения воспалительных заболеваний суставов (РЕМАРКА)», государственный регистрационный номер 0120.145.46.66, утвержденных ученым советом ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

6. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, et al. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2540–7. doi: 10.3899/jrheum.110481
7. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'evYuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
8. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):3–15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524

9. Fransen J, Creemers MC, van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS 28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Oct;43(10):1252-5. doi: 10.1093/rheumatology/keh297
10. Furst DE, Erikson N, Clute L, et al. Adverse experience with methotrexate during 176 weeks of a longterm prospective trial in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1990 Dec;17(12):1628-35. PMID: 2084236
11. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Рекомендации по лечению ревматоидного артрита. [Электронный ресурс]. Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой: сайт. Режим доступа: <http://www.rheumatolog.ru/system/files/pdf/nacrec/natrec04.pdf>. Загл. с экрана [Nasonov EL, Karateev DE. *Recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis*. [Electronic resource]. VA Nasonova Research Institute of Rheumatology: website. Access: <http://www.rheumatolog.ru/system/files/pdf/nacrec/natrec04.pdf>. Caps. screen (In Russ.)].
12. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
13. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):404-13. doi: 10.1136/ard.2011.149765
14. Woodworth T, Furst DE, Alten R, et al. Standardizing assessment and reporting of adverse effects in rheumatology clinical trials II: the Rheumatology Common Toxicity Criteria v.2.0. *J Rheumatol*. 2007 Jun;34(6):1401-14. PMID: 17552067
15. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154
16. Romao VC, Canhao H, Fonseca JE. Old drugs, old problems: where do we stand in prediction of rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and other synthetic DMARDs? *BMC Med*. 2013 Jan 23;11:17. doi: 10.1186/1741-7015-11-17
17. Gray DS, Fujioka K. Use of relative weight and Body Mass Index for the determination of adiposity. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(6):545-50. doi: 10.1016/0895-4356(91)90218-X
18. Насонов ЕЛ. Метотрексат. Перспективы применения в медицине. Москва: Филоматис; 2005. 196 с. [Nasonov EL. *Metotrexate. Perspektivy primeneniya v meditsine* [Methotrexate. Prospects for use in medicine]. Moscow: Filomatis; 2005. 196 p.]
19. Муравьев ЮВ, Денисов ЛН, Алексеева АВ и др. Открытое контролируемое рандомизированное 24-недельное сравнительное исследование инъекционной и таблетированной лекарственной форм метотрексата при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;49(5):58-61 [Muravyev YV, Denisov LN, Alekseyeva AV, et al. 24-week open-label controlled randomized comparative study of the injectable and tableted formulations of Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):58-61 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1462
20. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66(11):1443-9. doi: 10.1136/ard.2007.071092
21. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1424-32. doi: 10.1002/art.22525
22. Braun J. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):73-81. doi: 10.1002/art.23144
23. Müller RB, von Kempis J, Haile SR, Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: A retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Aug;45(1):28-34. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.009
24. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999 Dec 8;282(22):2131-5. doi: 10.1001/jama.282.22.2131
25. Ajeganova S, Andersson ML, Hafstrom I. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term follow-up from disease onset. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):78-87. doi: 10.1002/acr.21710
26. Ellerby N, Matthey DL, Packham J, et al. Obesity and comorbidity are independently associated with a failure to achieve remission in patients with established rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):e74. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206254
27. Sandberg ME, Bengtsson C, Kallberg H, et al. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Nov;73(11):2029-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205094
28. Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L, et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1472-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200736
29. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3381-90. doi: 10.1002/art.21405
30. Gremese E, Carletto A, Padovan M, et al. Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jan;65(1):94-100. doi: 10.1002/acr.21768

Молекулярные механизмы ингибирования активности расщепления коллагена деферриоксиамином в хряще больных остеоартритом

Четина Е.В.¹, Маркова Г.А.¹, Логунов А.Л.¹, Коломацкий В.В.¹, Нарышкин Е.А.¹, Макаров С.А.¹, Кузин А.Н.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ГБУЗ г. Москвы «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²115516 Москва, Тарный проезд, 3

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Bureau of Forensic and Medical Examination, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²3, Tarnyi Passage, Moscow 115516

Контакты: Елена Васильевна Четина;
etchetina@mail.ru

Contact:
Elena Chetina
etchetina@mail.ru

Поступила 19.05.15

Цель — изучить молекулярные механизмы, обуславливающие подавление коллагеназной активности в присутствии деферриоксиамина (ДФО) в эксплантатах суставного хряща больных остеоартритом (ОА).

Материал и методы. Исследовали хрящ коленных суставов 33 больных ОА (средний возраст $61,6 \pm 10,3$ года), полученный при эндопротезировании, и хрящ 25 человек, не страдавших ОА (средний возраст $40 \pm 6,1$ года), полученный при аутопсии. Хрящ культивировали в присутствии 10 мкМ ДФО. Экспрессию генов в эксплантатах хряща определяли посредством обратнo-транскриптазной и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. Снижение коллагеназной активности в присутствии ДФО в эксплантатах суставного хряща больных ОА, которое было нами показано ранее, сопровождалось значительным ингибированием экспрессии матриксных металлопротеиназ 13 и 1, а также катепсина К, обладающих коллагеназной активностью, а также маркера гипертрофии хондроцитов коллагена X типа и провоспалительных цитокинов интерлейкина 1 β и фактора некроза опухоли α . ДФО не изменял уровни экспрессии генов фосфоглицераткиназы и пируваткиназы, отвечающих за продукцию аденозинтрифосфата (АТФ) в гликолизе, а также транспортера глюкозы Glut 1. Напротив, экспрессия генов, связанных с генерацией АТФ в цикле трикарбоновых кислот: изоцитратдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, α -кетоглутаратдегидрогеназы и малатдегидрогеназы, а также аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМПК), значительно повышалась. Экспрессия АМПК в суставном хряще больных ОА была значительно ниже, чем у здоровых лиц.

Заключение. Ингибирование расщепления коллагена в присутствии ДФО в эксплантатах суставного хряща больных ОА, которое сопровождалось значительным снижением экспрессии протеаз, ответственных за деструкцию внеклеточного матрикса, провоспалительных цитокинов и гипертрофии хондроцитов, обусловлено повышением активности митохондриального окислительного фосфорилирования в хондроцитах.

Ключевые слова: остеоартрит; экспрессия генов; эксплантаты суставного хряща; протеазы; коллаген X типа; провоспалительные цитокины; гликолиз; цикл трикарбоновых кислот.

Для ссылки: Четина ЕВ, Маркова ГА, Логунов АЛ и др. Молекулярные механизмы ингибирования активности расщепления коллагена деферриоксиамином в хряще больных остеоартритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):48-53.

MOLECULAR MECHANISMS OF INHIBITION OF COLLAGEN CLEAVAGE ACTIVITY BY DEFEROXAMINE IN THE CARTILAGE OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

Chetina E.V.¹, Markova G.A.¹, Logunov A.L.¹, Kolomatsky V.V.¹, Naryshkin E.A.¹, Makarov S.A.¹, Kuzin A.N.²

Objective: to study the molecular mechanisms underlying the suppression of collagenase activity in the presence of deferoxamine (DFO) in articular cartilage explants from patients with osteoarthritis (OA).

Subjects and methods. The knee joint cartilage obtained during arthroplasty from 33 patients (mean age, 61.8 ± 10.3 years) with OA, and that derived at autopsy from 25 people (mean age 40 ± 6.1 years) without this disease were investigated. The cartilage was cultured in the presence of 10 μ M DFO. The gene expression in the cartilage explants was determined by real-time reverse transcriptase and polymerase chain reaction.

Results and discussion. The reduced collagenase activity in the presence of DFO in the articular cartilage explants from patients with OA, which had been shown earlier, was accompanied by the significantly inhibited expression of matrix metalloproteinases 1 and 13 and cathepsin K, which had collagenase activity, as well as the marker of hypertrophic chondrocytes, such as X type collagen, and the proinflammatory cytokines interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α . DFO did not change the expression levels of the phosphoglucomutase and pyruvate kinase genes responsible for the production of adenosine triphosphate (ATP) during glycolysis and the glucose transporter Glut 1. On the contrary, the expression of the genes associated with ATP generation in the tricarboxylic acid cycle: isocitrate dehydrogenase, succinate dehydrogenase, α -ketoglutarate dehydrogenase, malate dehydrogenase, and adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) significantly increased. The expression of AMPK in the articular cartilage of patients with OA was significantly lower than that in healthy individuals.

Conclusion. Inhibition of collagen cleavage in the presence of DFO in the articular cartilage explants from OA patients, which was accompanied by a considerable decrease in the expression of the proteases responsible for degradation of the extracellular matrix, proinflammatory cytokines and chondrocytes hypertrophy, was due to the enhanced activity of mitochondrial oxidative phosphorylation in the chondrocytes.

Key words: osteoarthritis; gene expression; articular cartilage explants; proteases; X type collagen; proinflammatory cytokines; glycolysis; tricarboxylic acid cycle.

For reference: Chetina EV, Markova GA, Logunov AL, et al. Molecular mechanisms of inhibition of collagen cleavage activity by deferoxamine in the cartilage of patients with osteoarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):48-53 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-48-53>

Остеоартрит (ОА) — это наиболее распространенное заболевание лиц пожилого возраста, при котором повреждается весь сустав. Оно связано с прогрессирующей потерей суставного хряща, склеротическими изменениями субхондральной кости и образованием остеофитов. Деструкция хряща обусловлена резорбцией внеклеточного матрикса (ВКМ), который состоит преимущественно из коллагена II типа и протеогликана агрекана [1, 2]. Избыточное расщепление коллагена II типа при ОА связано с повышением синтеза и активности коллагеназ, например матриксной металлопротеиназы 13 (ММП13), катепсина К, других ММП и экспрессией провоспалительных цитокинов интерлейкина 1 β (ИЛ1 β) и фактора некроза опухоли α (ФНО α) [3, 4].

Анаболические процессы, связанные с поддержанием и репарацией хрящевого матрикса, нуждаются в достаточном количестве энергии, поэтому скорость синтеза ВКМ тесно связана с доступностью АТФ в клетке [5–7]. Главным регулятором круговорота аденозинтрифосфата (АТФ) в клетке является аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМПК), активность которой стимулируется при лимитировании внутриклеточного запаса АТФ [8]. Активность АМПК способствует поддержанию гомеостаза суставного хряща. Она конститутивно экспрессируется в здоровом хряще, но ее уровень снижается в хондроцитах и хряще при ОА, а также в здоровых хондроцитах в присутствии цитокинов ИЛ1 β или ФНО α [9].

Хондроциты нормального суставного хряща имеют относительно мало митохондрий по сравнению с большинством других типов клеток [10] и могут экспрессировать не все субъединицы митохондриальной цепи переноса электронов [11]. Более того, транспорт электронов ослаблен низкими уровнями кислорода в ВКМ хряща [5]. Вследствие этого только 10% общего клеточного АТФ производится в окислительном фосфорилировании, а остальной АТФ вырабатывается в гликолитическом пути Эмбдена–Мейергофа [7, 12, 13].

Выработка АТФ в гликолитическом пути связана с активностью двух ферментов — фосфоглицераткиназы и пируваткиназы, а также зависит от активности транспортеров глюкозы в клетку, белков семейства Glut [13]. В митохондриях АТФ генерируется в цепи переноса электронов при окислении восстановленных соединений (НАДН и ФАДН₂), которые образуются при окислении органических кислот — изоцитратдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, α -кетоглутаратдегидрогеназы и малатдегидрогеназы в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК). Помимо АТФ ЦТК является поставщиком органических кислот, необходимых для биосинтетической активности.

При низком парциальном давлении кислорода в хондроцитах гликолиз замедляется вследствие избыточной аккумуляции восстановленных метаболитов [14], а митохондриальная электрон-транспортная цепь (ЭТЦ) служит источником оксидантов — свободных радикалов (СР) для поддержания окислительно-восстановительного баланса в восстановленном окружении здоровых хондроцитов [15]. В хондроцитах СР производятся главным образом в митохондриях [16–20], где 1–2% кислорода могут не полностью преобразовываться в Н₂О в процессе электронного транспорта, что приводит к формированию СР в виде супероксидного, гидроксильного анионов и пере-

киси водорода [21]. В здоровых хондроцитах СР в низкой концентрации могут также участвовать в регуляции гликолиза, активируя экспрессию глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (ГАФДГ) [22].

При ОА резорбция ВКМ сопровождается повышенной продукцией СР [23] вследствие колебаний парциального давления кислорода, ускорения тканевого метаболизма, постоянных избыточных нагрузок на сустав и повышенной продукции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ1 β и ФНО α [23, 24]. Это приводит к индукции апоптоза [25], продукции ММП [26, 27] и гипертрофии хондроцитов, которая ассоциируется с экспрессией коллагена X типа [28]. Более того, СР способны индуцировать деплецию внутриклеточного АТФ вследствие инактивации ГАФДГ [29]. Так, протеомный анализ хондроцитов хряща больных ОА показал снижение внутриклеточной концентрации белков гликолиза — энлазы, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы и фруктозо-дифосфатредуктазы [30]. Генерация СР может также вызывать дисфункцию митохондрий [31, 32], которая проявляется в сниженной активности комплексов I, II и III [33], а также снижать продукцию антиоксидантов в хондроцитах при ОА [34]. Действительно, было показано, что повышенная потребность в АТФ при механическом повреждении хряща связана с синтезом ВКМ [35]. При этом повреждение и дисфункция митохондрий происходят как при первичном, так и при посттравматическом ОА [36–38]. Протеомные исследования митохондрий продемонстрировали значительное изменение экспрессии 23 белков у больных ОА. Эти белки отвечают за продукцию АТФ, чувствительность к окислительному стрессу, организацию митохондриальной мембраны и апоптоз хондроцитов [38].

Ранее мы показали, что скорость разрушения коллагена в эксплантатах суставного хряща больных ОА можно снизить при его культивировании в присутствии трансформирующего фактора роста β 2 (ТРФ β 2) или простагландина E₂ [39, 40]. Это сопровождалось снижением экспрессии протеаз, маркеров гипертрофии и провоспалительных цитокинов. Между тем молекулярные механизмы действия этих соединений не ясны. Поскольку недавно было показано, что факторы роста способны оказывать антиоксидантное действие [41], а СР могут нарушать регуляцию энергетических процессов в хондроцитах суставного хряща [38], мы предположили, что улучшение фенотипа хондроцитов в присутствии факторов роста могло быть связано с улучшением энергетического статуса клеток путем снижения избыточной концентрации СР.

Главными СР, продуцируемыми хондроцитами, являются окись азота и супероксидный анион [42]. Между тем супероксид способен освобождать ионы железа из ферритина, создавая источник железа для формирования гидроксильных радикалов в реакции Фентона [43]. Недавно мы также сообщали о возможности подавления деградации коллагена в эксплантатах хряща в присутствии хелатора железа — десферриоксамина (ДФО) [44]. Известно, что ДФО продуцируется *Streptomyces pilosus*, а его молекула состоит из одной молекулы ацетата, двух молекул сукцината и трех молекул α -амино-5-оксиаминопентана. В медицинской практике используется Десферал (коммерческое название метан-сульфоновой соли ДФО), который является эффективным терапевтическим сред-

ством при некоторых заболеваниях, сопровождающихся избыточным содержанием свободного железа, хронической анемии при ревматоидном артрите, остром отравлении железом, β -талассемии и некоторых видах онкологических заболеваний (нейробластоме, лейкемии и ряде других) [45].

В связи с этим в данном исследовании мы изучали влияние ДФО на экспрессию протеиназ и генов, кодирующих ферменты гликолиза и ЦТК в эксплантатах суставного хряща больных ОА.

Материал и методы

Пациенты. Исследовался хрящ коленных суставов 33 больных ОА, полученный при эндопротезировании (средний возраст больных $61,6 \pm 10,3$ года; от 40 до 79 лет), а также 25 человек, не страдавших ОА, полученный при аутопсии (средний возраст $40 \pm 6,1$ года; от 25 лет до 51 года). Диагноз ОА соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) [46]. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике, информированное согласие получено от всех обследованных больных.

Подготовка суставного хряща больных остеоартритом. Суставной хрящ дистального отдела бедренной кости больных ОА получали после полного удаления коленного сустава при эндопротезировании. Хрящи готовили, как описано ранее [39]. Хрящи больных ОА трижды отмывали ДМЕМ-А (Дюльбекко модифицированной средой Игла А; Life Technologies), содержащей также 20 ммоль/л буфера HEPES, pH 7,4, 45 ммоль/л NaHCO_3 , 100 ед/мл пенициллина, 100 ед/мл стрептомицина и 150 мкг/мл гентамицин сульфата. Суставной хрящ, срезанный с кости, разрезали на фрагменты размером 2×2 мм². Использовали весь материал суставного хряща каждого пациента (степень разрушения от 4 до 12 по шкале Манкина), как описано ранее [39]. Три кубика (20–30 мг) предварительно культивировали на планшетах (96 лунок от Costar 3548) в течение 48 ч при 37 °C в 1 мл ДМЕМ-А в атмосфере 95% воздуха и 5% CO_2 .

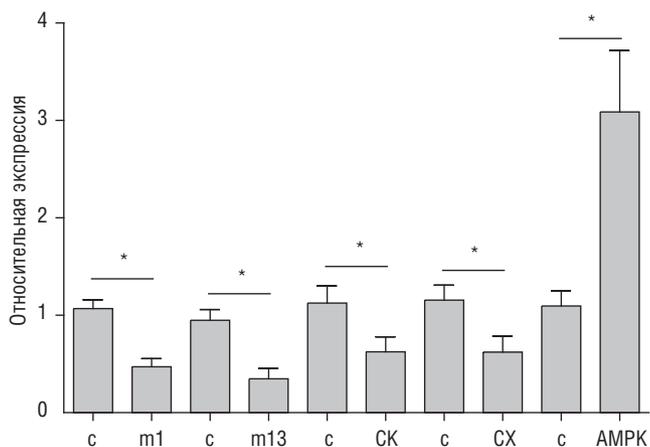


Рис. 1. Изменение экспрессии генов ММР1 (m1), ММР13 (m13), катепсина К (СК), коллагена X типа (сХ) и АМРК (АМРК) по сравнению с контролем (с) в эксплантатах суставного хряща (n=12) при культивировании в присутствии 10 мкМ ДФО. На рис. 1–3: статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем экспрессии гена в контроле обозначены звездочкой (*)

Культивирование хрящевых эксплантатов. Среду меняли через 48 ч (этот день, день 0, считали началом опыта). Свежеприготовленные растворы ДФО (Sigma) в конечной концентрации в 10 мкМ добавляли в среду ДМЕМ-А в опытные и контрольные образцы.

Хрящи (каждый контрольный и опытный вариант в трех повторностях) культивировали 48 ч. По окончании опыта из образцов хряща экстрагировали общую РНК.

Выделение РНК, реакция обратной транскрипции и полимеразная цепная реакция в режиме реального времени. Из эксплантатов коленного хряща выделяли общую РНК, которую переводили в кДНК посредством обратной транскриптазной реакции, как описано ранее [40].

Посредством количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в образцах хряща провели оценку уровней экспрессии генов, связанных с деструкцией ВКМ суставного хряща, и генов, ответственных за генерацию АТФ в гликолизе и ЦТК, как описано ранее [40]. Использовали готовые праймеры и зонды TaqMan (Applied Biosystems Int., США): ММР1 (Hs00233958_m1); ММР13 (Hs00233992_m1); CTSK (катепсин К) (Hs00166156_m1); COL10A1 (коллаген X типа) (Hs00166657_m1); Glut1 (транспортер глюкозы 1) (Hs00197884_m1); PGK1 (фосфоглицераткиназа) (Hs99999906_m1); PKM2 (пируваткиназа) (Hs00987255_m1); IDH3G (изоцитратдегидрогеназа) (Hs00188065_m1); SDH (сукцинатдегидрогеназа) (Hs01042482_m1); OGDH (α -кетоглутаратдегидрогеназа) (Hs01081865); MDH (малатдегидрогеназа) (Hs00938918_m1); АМРК (аденозинмонофосфаткиназа) (Hs00272166_m1); ФНО α (Hs00174128_m1); ИЛ1 β (Hs00174097_m1). β -Actin использовали в качестве гена домашнего хозяйства. Количественную оценку уровней мРНК проводили на приборе 7300 (Applied Biosystems Int., США), как описано ранее [40]. В системе ПЦР в режиме реального времени относительную экспрессию каждого гена рассчитывали по сравнению с контролем, который равен 1.

Статистический анализ. Данные количественных экспериментов представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение. Анализы проводили в трех повторностях. Для статистической обработки результатов использовали непарный тест Стьюдента (t-тест). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Ингибирование экспрессии генов, связанных с деструкцией внеклеточного матрикса, гипертрофией хондроцитов и провоспалительных цитокинов, в эксплантатах суставного хряща в присутствии деферриоксамина. При культивировании эксплантатов суставного хряща больных ОА в присутствии ДФО экспрессия протеаз, обладающих коллагенолитической активностью ММР1, ММР13 и катепсина К, значительно снижалась ($p < 0,05$; рис. 1). Это сопровождалось значительным снижением экспрессии коллагена X типа – индикатора гипертрофии суставных хондроцитов.

Экспрессия цитокинов ИЛ1 β и ФНО α полностью ингибировалась в присутствии ДФО в эксплантатах хряща всех обследованных больных ОА (данные не приводятся).

Оценка изменения экспрессии генов, связанных с продукцией АТФ в эксплантатах суставного хряща в присутствии деферриоксамина. Культивирование эксплантатов хря-

ща в присутствии ДФО не влияло на экспрессию генов гликолитического пути, которые связаны с генерацией АТФ (фосфоглицераткиназы и пируваткиназы) и транспортом глюкозы (Glut1; рис. 2). В то же время экспрессия генов ЦТК, участвующих в реакциях генерации АТФ (изоцитратдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, α -кетоглутаратдегидрогеназы и малатдегидрогеназы), значительно повышалась ($p < 0,05$; рис. 2). Важно отметить, что экспрессия АМПК также значительно увеличивалась.

Кроме того, было отмечено, что экспрессия гена АМПК в хряще больных ОА до культивирования была значительно ($p < 0,05$) ниже, чем у здоровых лиц (рис. 3).

Обсуждение

Недостаточная продукция АТФ может снижать репаративную активность хряща в процессе его деструкции [47, 48]. Между тем у обследованных больных ОА экспрессия АМПК – кумулятивного показателя присутствия АТФ в клетке – значительно ниже, чем в здоровом суставном хряще, что также ранее отмечалось в других исследованиях [9, 49, 50]. Поскольку активность АМПК снижается в присутствии высокой внутриклеточной концентрации АТФ и повышается при ее лимитировании [8], полученные результаты указывают на то, что в процессе разрушения хряща генерируется достаточно большое количество АТФ. При этом подавление расщепления коллагена, регистрируемое по снижению коллагеназной активности [44], и ингибирование экспрессии протеаз и провоспалительных цитокинов в присутствии ДФО не сопровождалось увеличением экспрессии генов, связанных с генерацией АТФ в гликолитическом пути (фосфоглицераткиназы и пируваткиназы), и активности транспорта глюкозы в клетке (Glut1).

Однако значительное повышение экспрессии генов ЦТК, связанных с генерацией АТФ (изоцитратдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, α -кетоглутаратдегидрогеназы и малатдегидрогеназы), может указывать на то, что ДФО, будучи хелатором железа, способствует удалению избыточного количества СР и, таким образом, нормализует функционирование митохондрий, а следовательно, снабжение хондроцитов энергетическими субстратами и органическими кислотами, которые являются структурными компонентами для регенерации ВКМ.

Это также подтверждается тем, что снижение коллагеназной активности в присутствии ДФО в эксплантатах суставного хряща больных ОА сопровождалось значительным повышением экспрессии АМПК, указывая на активный синтез АТФ и увеличение внутриклеточной потребности в энергии. Аналогичные наблюдения были сделаны при исследовании активаторов АМПК, которые оказались способны подавлять прокатаболическую активность цитокинов ИЛ1 β и ФНО α в хондроцитах хряща, а также ингибировать способность ФНО α и ИЛ8 индуцировать экспрессию коллагена X типа [8, 9, 50]. Повышение экспрессии АМПК также может косвенно свидетельствовать об активации процессов репарации, которые требуют значительного количества энергии в форме АТФ. Поэтому репаративные процессы при ОА, вероятно, нуждаются в функционировании митохондрий и зависят от активности ЦТК. Наши данные об увеличении зависимости хондроцитов больных ОА от митохондриального окислительного фосфорилирования подтверждаются также недавними исследованиями, показавшими снижение способности хондро-

цитов больных ОА функционировать при низком парциальном давлении кислорода (гипоксии) [51], а также исследованиями суставных хондроцитов *in vitro*, которые показали, что специфические ингибиторы митохондриальной дыхательной цепи подавляют синтез протеогликанов и коллагена [9, 52, 53].

Наши исследования не согласуются с мнением о том, что дисфункция митохондрий при ОА происходит вследствие мутационных изменений митохондриальной ДНК [54], поскольку в этом случае повышение экспрессии генов ЦТК, сопряженное со снижением коллагеназной активности, было бы невозможно. Вместе с тем наше предположение подтверждается результатами исследований на животных, показавших, что при развитии спонтанного ОА коленного сустава внутриклеточные уровни АТФ в хондроцитах снижались примерно на 50%, хотя никаких изменений ультраструктуры митохондрий не наблюдалось [7].

Следовательно, ингибирование расщепления коллагена в присутствии ДФО в эксплантатах суставного хряща больных ОА, которое сопровождалось снижением экспрессии протеаз, ответственных за деструкцию ВКМ, про-

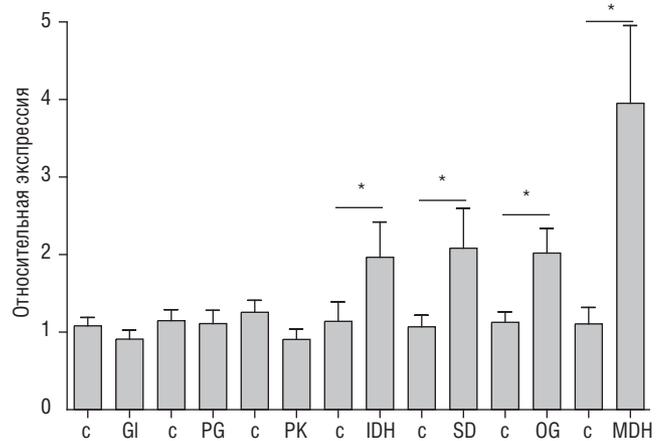


Рис. 2. Изменение экспрессии генов *Glut1* (GI), *фосфоглицераткиназы* (PG), *пируваткиназы* (PK), *изоцитратдегидрогеназы* (IDH), *сукцинатдегидрогеназы* (SD), *α -кетоглутаратдегидрогеназы* (OG) и *малатдегидрогеназы* (MDH) по сравнению с контролем (с) в эксплантатах суставного хряща (n=12) при культивировании в присутствии 10 мкМ ДФО

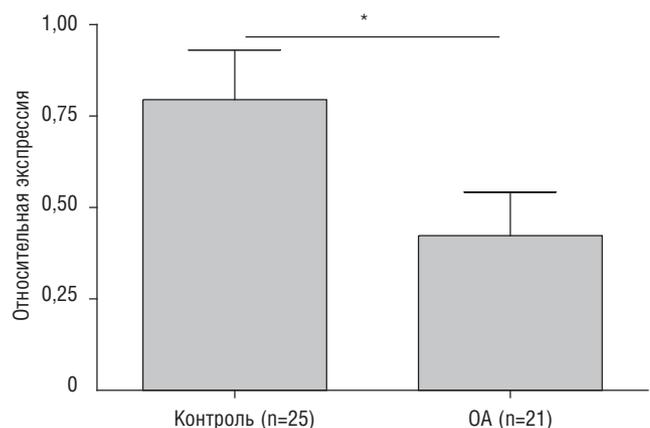


Рис. 3. Относительная экспрессия гена АМПК в хряще больных ОА по сравнению со здоровыми лицами

воспалительных цитокинов и гипертрофию хондроцитов, не влияет на активность транспорта глюкозы и гликолиза. При этом повышается экспрессия генов АМПК и митохондриальных АТФ-генерирующих ферментов ЦТК, участвующих в окислительном фосфорилировании. Поскольку дисфункция митохондрий может быть ответственна за некоторые проявления ОА, улучшение митохондриальной активности может быть терапевтической альтернативой для больных ОА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tchetina EV. Developmental mechanisms in articular cartilage degradation in osteoarthritis. *Arthritis*. 2011;2011:683970. doi: 10.1155/2011/683970. Epub 2010 Dec 29.
2. Poole AR. Cartilage in Health and Disease. In: Koopman W, editor. *Arthritis and Allied Conditions*. 15th ed. Chapter 11. Philadelphia, PA, USA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. P. 223-69.
3. Dahlberg L, Billingham RC, Manner P, et al. Selective enhancement of collagenase-mediated cleavage of resident type II collagen in cultured osteoarthritic cartilage and arrest with a synthetic inhibitor that's spers collagenase (matrix metalloproteinase). *Arthritis Rheum*. 2000 Mar;43(3):673-82. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<673::AID-ANR25>3.0.CO;2-8
4. Poole AR, Howell DS. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Moskowitz RW, Howell DS, Altman RD, Buckwalter JA, Goldberg VM, editors. *Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2001. P. 29-47.
5. Lee RB, Urban JP. Evidence for a negative Pasteur effect in articular cartilage. *Biochem J*. 1997 Jan 1;321(Pt 1):95-102. doi: 10.1042/bj3210095
6. Johnson K, Jung A, Murphy A, et al. Mitochondrial oxidative phosphorylation is a downstream regulator of nitric oxide effects on chondrocyte matrix synthesis and mineralization. *Arthritis Rheum*. 2000 Jul;43(7):1560-70. doi: 10.1002/1529-0131(200007)43:7<1560::AID-ANR21>3.0.CO;2-S
7. Johnson K, Svensson CI, Etten DV, et al. Mediation of spontaneous knee osteoarthritis by progressive chondrocyte ATP depletion in Hartley guinea pigs. *Arthritis Rheum*. 2004 Apr;50(4):1216-25. doi: 10.1002/art.20149
8. Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab*. 2005 Jan;1(1):15-25. doi: 10.1016/j.cmet.2004.12.003
9. Terkeltaub R, Yang B, Lotz M, Liu-Bryan R. Chondrocyte AMP-activated protein kinase activity suppresses matrix degradation responses to proinflammatory cytokines interleukin-1 β and tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum*. 2011 Jul;63(7):1928-37. doi: 10.1002/art.30333
10. Stockwell RA. Morphometry of cytoplasmic components of mammalian articular chondrocytes and corneal keratocytes: species and zonal variations of mitochondria in relation to nutrition. *J Anat*. 1991 Apr;175:251-61.
11. Mignotte F, Champagne AM, Froger-Gaillard B, et al. Mitochondrial biogenesis in rabbit articular chondrocytes transferred to culture. *Biol Cell*. 1991;71(1-2):67-72. doi: 10.1016/0248-4900(91)90052-0
12. Otte P. Basic cell metabolism of articular cartilage. Manometric studies. *Z Rheumatol*. 1991 Sep-Oct;50(5):304-12.
13. Mobasheri A, Vannucci SJ, Bondy CA, et al. Glucose transport and metabolism in chondrocytes: a key to understanding chondrogenesis, skeletal development and cartilage degradation in osteoarthritis. *Histol Histopathol*. 2002 Oct;17(4):1239-67.
14. Brucker PU, Izzo NJ, Chu CR. Tonic activation of hypoxia-inducible factor 1alpha in avascular articular cartilage and implications for metabolic homeostasis. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):3181-91. doi: 10.1002/art.21346
15. Martin JA, Martini A, Molinari A, et al. Mitochondrial electron transport and glycolysis are coupled in articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Apr;20(4):323-9. doi: 10.1016/j.joca.2012.01.003. Epub 2012 Jan 16.
16. Sauter E, Buckwalter JA, McKinley TO, Martin JA. Cytoskeletal dissolution blocks oxidant release and cell death in injured cartilage. *J Orthop Res*. 2012 Apr;30(4):593-8. doi: 10.1002/jor.21552. Epub 2011 Sep 16.
17. Goodwin W, McCabe D, Sauter E, et al. Rotenone prevents impact-induced chondrocyte death. *J Orthop Res*. 2010 Aug;28(8):1057-63. doi: 10.1002/jor.21091
18. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*. 2009 Jan 1;417(1):1-13. doi: 10.1042/BJ20081386
19. Milner PI, Wilkins RJ, Gibson JS. The role of mitochondrial reactive oxygen species in pH regulation in articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Jul;15(7):735-42. doi: 10.1016/j.joca.2007.01.008. Epub 2007 Feb 15.
20. Loeser RF. Aging and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Sep;23(5):492-6. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283494005
21. Turrens JF. Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Biosci Rep*. 1997 Feb;17(1):3-8. doi: 10.1023/A:1027374931887
22. Ramakrishnan P, Hecht BA, Pedersen DR, et al. Oxidant conditioning protects cartilage from mechanically induced damage. *J Orthop Res*. 2010 Jul;28(7):914-20. doi: 10.1002/jor.21072
23. Henrotin YE, Bruckner P, Pujol JP. The role of reactive oxygen species in homeostasis and degradation of cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Oct;11(10):747-55. doi: 10.1016/S1063-4584(03)00150-X
24. Kobayashi M, Squires GR, Mousa A, et al. Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in matrix degradation of human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum*. 2005 Jan;52(1):128-35. doi: 10.1002/art.20776
25. Blanco FJ, Ochs RL, Schwarz RL, Lotz M. Chondrocyte apoptosis induced by nitric oxide. *Am J Pathol*. 1995 Jan;146(1):75-85.
26. Ahmad R, Sylvester J, Ahmad M, Zafarullah M. Involvement of H-Ras and reactive oxygen species in proinflammatory cytokine-induced matrix metalloproteinase-13 expression in human articular chondrocytes. *Arch Biochem Biophys*. 2011 Mar 15;507(2):350-5. doi: 10.1016/j.abb.2010.12.032. Epub 2011 Jan 3.
27. Del Carlo M, Schwartz D, Erickson EA, Loeser RF. Endogenous production of reactive oxygen species is required for stimulation of human articular chondrocyte matrix metalloproteinase production by fibronectin fragments. *Free Radic Biol Med*. 2007 May 1;42(9):1350-8. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.035. Epub 2007 Jan 24.
28. Kishimoto H, Akagi M, Zushi S, et al. Induction of hypertrophic chondrocyte-like phenotypes by oxidized LDL in cultured bovine articular chondrocytes through increase in oxidative stress. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Oct;18(10):1284-90. doi: 10.1016/j.joca.2010.05.021. Epub 2010 Jul 13.
29. Baker MS, Feigan J, Lowther DA. The mechanism of chondrocyte hydrogen peroxide damage. Depletion of intracellular ATP due to suppression of glycolysis caused by oxidation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *J Rheumatol*. 1989 Jan;16(1):7-14.

Прозрачность исследования

Работа осуществлена при финансовой поддержке РФФИ (проект №12-04-00038а).

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

30. Ruiz-Romero C, Carreira V, Rego I, et al. Proteomic analysis of human osteoarthritic chondrocytes reveals protein changes in stress and glycolysis. *Proteomics*. 2008 Feb;8(3):495-507. doi: 10.1002/pmic.200700249
31. Grishko VI, Ho R, Wilson GL, Pearsall AW 4th. Diminished mitochondrial DNA integrity and repair capacity in OA chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Jan;17(1):107-13. doi: 10.1016/j.joca.2008.05.009. Epub 2008 Jun 18.
32. Mathy-Hartert M, Hogge L, Sanchez C, et al. Interleukin-1beta and interleukin-6 disturb the antioxidant enzyme system in bovine chondrocytes: a possible explanation for oxidative stress generation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Jul;16(7):756-63. doi: 10.1016/j.joca.2007.10.009. Epub 2008 Mar 4.
33. Maneiro E, Martin MA, de Andres MC, et al. Mitochondrial respiratory activity is altered in osteoarthritic human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 2003 Mar;48(3):700-8. doi: 10.1002/art.10837
34. Regan EA, Bowler RP, Crapo JD. Joint fluid antioxidants are decreased in osteoarthritic joints compared to joints with macroscopically intact cartilage and subacute injury. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Apr;16(4):515-21. doi: 10.1016/j.joca.2007.09.001. Epub 2008 Jan 18.
35. Fukui N, Purple CR, Sandell LJ. Cell biology of osteoarthritis: the chondrocyte's response to injury. *Curr Rheumatol Rep*. 2001 Dec;3(6):496-505. doi: 10.1007/s11926-001-0064-8
36. Huser CA, Davies ME. Calcium signaling leads to mitochondrial depolarization in impact-induced chondrocyte death in equine articular cartilage explants. *Arthritis Rheum*. 2007 Jul;56(7):2322-34. doi: 10.1002/art.22717
37. Kim J, Xu M, Xo R, et al. Mitochondrial DNA damage is involved in apoptosis caused by proinflammatory cytokines in human OA chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Mar;18(3):424-32. doi: 10.1016/j.joca.2009.09.008. Epub 2009 Oct 1.
38. Ruiz-Romero C, Calamia V, Mateos J, et al. Mitochondrial dysregulation of osteoarthritic human articular chondrocytes analyzed by proteomics: a decrease in mitochondrial superoxide dismutase points to a redox imbalance. *Mol Cell Proteomics*. 2009 Jan;8(1):172-89. doi: 10.1074/mcp.M800292-MCP200. Epub 2008 Sep 9.
39. Tchertina EV, Antoniou J, Tanzer M, et al. TGFbeta2 suppresses collagen cleavage in cultured human osteoarthritic cartilage, reduces expression of genes associated with chondrocyte hypertrophy and degradation, and increases prostaglandin E2 production. *Am J Pathol*. 2006 Jan;168(1):131-40. doi: 10.2353/ajpath.2006.050369
40. Tchertina EV, Di Battista JA, Zukor DL, Poole AR. Prostaglandin E2 suppresses collagen cleavage in cultured human osteoarthritic cartilage, involves a reduction in expression of proinflammatory cytokines and those associated with chondrocyte hypertrophy. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(4):R75. doi: 10.1186/ar2273
41. Jallali N, Ridha H, Thrasivoulou C, et al. Modulation of intracellular reactive oxygen species level in chondrocytes by IGF-1, FGF, and TGF-beta1. *Connect Tissue Res*. 2007 48(3):149-58. doi: 10.1080/03008200701331516
42. Hiran TS, Moulton PJ, Hancock JT. Detection of superoxide and NADPH oxidase in porcine articular chondrocytes. *Free Radic Biol Med*. 1997;23(5):736-43. doi: 10.1016/S0891-5849(97)00054-3
43. Biemond P, Swaak AJ, van Eijk HG, Koster JF. Superoxide dependent iron release from ferritin in inflammatory diseases. *Free Radic Biol Med*. 1988 4(3):185-98. doi: 10.1016/0891-5849(88)90026-3
44. Четина ЕВ. Ингибирование активности расщепления коллагена в хряще больных остеоартрозом при активации гликолиза. Остеопороз и остеопатии. 2011;(1):8-12 [Chetina EV. Inhibition of collagen cleavage in cartilage of patients with osteoarthritis at the activation of glycolysis. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2011;(1):8-12 (In Russ.)].
45. Chua AC, Ingram HA, Raymond KN, Baker E. Multidentate pyridinones inhibit the metabolism of nontransferrin-bound iron by hepatocytes and hepatoma cells. *Eur J Biochem*. 2003 Apr;270(8):1689-98. doi: 10.1046/j.1432-1033.2003.03525.x
46. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1986 Aug;29(8):1039-49. doi: 10.1002/art.1780290816
47. Buckwalter JA, Brown TD. Joint injury, repair, and remodeling: roles in posttraumatic osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2004 Jun;(423):7-16. doi: 10.1097/01.blo.0000131638.81519.de
48. Martin JA, Scherb MB, Lembke LA, et al. Damage control mechanisms in articular cartilage: the role of the insulin-like growth factor I axis. *Iowa Orthop J*. 2000;20:1-10.
49. Petursson F, Husa M, June R, et al. Linked decreases in liver kinase B1 and AMP-activated protein kinase activity modulate matrix catabolic responses to biomechanical injury in chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jul 25;15(4):R77. doi: 10.1186/ar4254
50. Husa M, Petursson F, Lotz M, et al. C/EBP homologous protein drives pro-catabolic responses in chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):R218. doi: 10.1186/ar4415
51. Ruiz-Romero C, Calamia V, Rocha B, et al. Hypoxia conditions differentially modulate human normal and osteoarthritic chondrocyte proteomes. *Proteome Res*. 2010 Jun 4;9(6):3035-45. doi: 10.1021/pr901209s
52. Tomita M, Sato EF, Nishikawa M, et al. Nitric oxide regulates mitochondrial respiration and functions of articular chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 2001 Jan;44(1):96-104. doi: 10.1002/1529-0131(200101)44:1<96::AID-ANR13>3.0.CO;2-#
53. Lopez-Armada MJ, Carames B, Martin MA, et al. Mitochondrial activity is modulated by TNFalpha and IL-1beta in normal human chondrocyte cells. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Oct;14(10):1011-22. doi: 10.1016/j.joca.2006.03.008. Epub 2006 May 5.
54. Blanco FJ, Rego I, Ruiz-Romero C. The role of mitochondria in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Mar;7(3):161-9. doi: 10.1038/nrrheum.2010.213. Epub 2011 Jan 4.

Заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани: инвалидность в Иркутской области в 2013–2015 гг.

Петрунько И.Л.^{1,2}, Меньшикова Л.В.¹, Сергеева Н.В.², Бичев С.С.², Черкасова А.А.²

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия;

²ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Иркутской области» Минтруда России, Иркутск, Россия

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Irkutsk, Russia;

²Main Bureau of Sociomedical Examination in the Irkutsk Region, Ministry of Labor of Russia, Irkutsk, Russia

¹100, Yubileinyi Microdistrict, Irkutsk 664049; ²206, Baikalskaya St., Irkutsk 664075

Контакты: Ирина Леонидовна Петрунько; petrunkoirina@mail.ru

Contact: Irina Petrunko; petrunkoirina@mail.ru

Поступила 31.07.16

Цель исследования – изучить показатели первичной инвалидности вследствие болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (БКМС) в Иркутской области за 2013–2015 гг. (в зависимости от возраста, пола, проживания в городе или на селе) и ее нозологическую структуру.

Материал и методы. Проанализирована сплошным методом база данных по лицам, впервые признанным инвалидами вследствие БКМС в Иркутской области в 2013–2015 гг. Рассчитывался уровень на 10 тыс. взрослого населения, структура – в процентах.

Результаты и обсуждение. Уровень первичной инвалидности вследствие БКМС в Иркутской области выше, чем по Российской Федерации в целом. Отмечается его снижение у взрослых с 10,4 на 10 тыс. населения в 2013 г. до 10,3 в 2014 г. и до 5,9 в 2015 г. На первом месте (45,5% в 2015 г.) среди причин первичной инвалидности у взрослых – остеоартрит, тогда как у лиц трудоспособного возраста – дорсопатии (в 2015 г. – 45,9%, в 2014 г. – 47,1%, в 2013 г. – 48,2%). У лиц пенсионного возраста на первом месте – остеоартрит (в 2015 г. – 61,5%, в 2014 г. – 75,1%, в 2013 г. – 72%); у лиц трудоспособного возраста он занимает второе место (в 2015 г. – 31,6%, в 2014 г. – 36,3%, в 2013 г. – 38,2%). На третьем месте как у лиц трудоспособного возраста, так и у пациентов пенсионного возраста был ревматоидный артрит. Более высокий уровень инвалидности за все годы отмечался у городских жителей. Женщины инвалидизируются чаще, чем мужчины. В 2015 г. уровень первичной инвалидности у мужчин составил 5,2, у женщин – 6,4 на 10 тыс. населения, в 2014 г. – 9,2 и 19,4, в 2013 г. – 8,4 и 12,1 на 10 тыс. населения соответственно. Снижение уровня инвалидности вследствие БКМС может быть обусловлено как большей доступностью качественной и высокотехнологичной медицинской помощи больным, так и изменением нормативных документов по критериям инвалидности.

Ключевые слова: первичная инвалидность; болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани; нозологическая, возрастная, половая структура инвалидности.

Для ссылки: Петрунько ИЛ, Меньшикова ЛВ, Сергеева НВ и др. Заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани: инвалидность в Иркутской области в 2013–2015 гг. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):54–57.

MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISEASES: DISABILITY IN THE IRKUTSK REGION IN 2013–2015

Petrunko I.L.^{1,2}, Menshikova L.V.¹, Sergeeva N.V.², Bichev S.S.², Cherkasova A.A.²

Objective: to study the rates of primary disability due to musculoskeletal and connective tissue diseases (MSCTD) in the Irkutsk Region in 2013–2015 (in relation to age, gender, and urban or rural residence) and its nosological pattern.

Material and methods. A continuous method was used to analyze the database on the newly recognized as disabled due to MSCTD in the Irkutsk Region in 2013–2015. The rates were calculated per 10,000 adult population; the pattern was estimated as a percent.

Results and discussion. The rates of primary disability due to MSCTD in the Irkutsk Region were higher than those in the Russian Federation as a whole. Its reduction from 10.4 per 10,000 population in 2013 to 10.3 in 2014 and to 5.9 in 2015 was noted in the adults. Osteoarthritis headed the list of the causes of primary disability in the adults (45.5% in 2015) whereas dorsopathies did in the able-bodied (45.9% in 2015, 47.1% in 2014, and 48.2% in 2013). Osteoarthritis ranked first in the retirement-aged (61.5% in 2015, 75.1% in 2014, and 72% in 2013); it occupied the second place in the able-bodied (31.6% in 2015, 36.3% in 2014, and 38.2% in 2013). Rheumatoid arthritis was third among both the able-bodied and the retirement-aged. Higher disability rates were observed in the urban residents over all the years. The women became disabled more frequently than the men. In 2015, the primary disability rates among the men were 5.2, those among the women were 6.4 per 10,000 population; these were 9.2 and 19.4 and 8.4 and 12.1 in 2014 and 2013, respectively. The lower rates of disability due to MSCTD may be attributable to both the greater availability of high-quality and high-tech medical care for patients and the changes in normative documents on disability criteria.

Key words: primary disability; musculoskeletal and connective tissue diseases; nosological, age-, sex-related pattern of disability.

For reference: Petrunko IL, Menshikova LV, Sergeeva NV, et al. Musculoskeletal and connective tissue diseases: Disability in the Irkutsk Region in 2013–2015. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):54–57 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-54-57>

Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (БКМС) широко распространены [1, 2] и часто приводят к инвалидности [3, 4], поэтому имеют важное медико-социальное значение и причиняют

большой экономический ущерб. В структуре первичной инвалидности в Российской Федерации БКМС стойко занимают третье место после болезней системы кровообращения и злокачественных заболеваний [5].

Нами ранее [3] изучалась инвалидность вследствие БКМС, однако за последние годы в связи с улучшением качества, доступности медицинской помощи и изменением нормативных документов по медико-социальной экспертизе можно предполагать изменившуюся динамику показателей, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Целью исследования было изучение показателей первичной инвалидности вследствие БКМС в Иркутской области за 2013–2015 гг. (в зависимости от возраста, пола, проживания в городе или на селе) и ее нозологической структуры.

Материал и методы

Проанализирована сплошным методом база данных единой автоматизированной вертикально интегрированной информационно-аналитической системы медико-социальной экспертизы (ЕАВВИАС) по лицам, впервые признанными инвалидами за 2013–2015 гг. в Иркутской области при заболеваниях, включенных в Международной классификации болезней (МКБ-10) в XIII класс БКМС. Рассчитывались интенсивные показатели первичной инвалидности (ИППИ), уровень на 10 тыс. взрослого населения, отдельно — для населения трудоспособного и пенсионного возраста, мужчин и женщин, жителей города и села, нозологическая, возрастная, половая структура первичной инвалидности — в процентах. Обработке подвергались обезличенные данные электронного контента, заполненного медицинскими работниками бюро. Этические и правовые принципы при работе с медицинской документацией не были нарушены.

Результаты

В Иркутской области, как и в целом по стране, БКМС занимают в структуре первичной инвалидности взрослого населения третье место, уступая только болезням системы кровообращения и злокачественным новообразованиям.

В 2015 г. число граждан, впервые признанных инвалидами вследствие БКМС, в Иркутской области уменьшилось в абсолютных цифрах до 1100 человек по сравнению с 2014 г. (1940 человек) и с 2013 г. (1974 человек).

В нозологической структуре первичной инвалидности взрослого населения доля БКМС снизилась за анализируемый период до 8,6% в 2015 г. (2014 г. — 11,8%, в 2013 г. — 12,5 %).

Среди лиц трудоспособного возраста в Иркутской области первичная инвалидность вследствие БКМС в 2015 г. стоит на четвертом месте после злокачественных новообразований, болезней системы кровообращения и последствии травм. Следует отметить снижение ее доли за последние 3 года: с 12,8% в 2013 г. до 11,7% в 2014 г. и 9,6% в 2015 г.

Как следует из табл. 1, в 2013–2014 гг. ИППИ вследствие БКМС в Иркутской области при расчете на 10 тыс. взрослого населения составлял 10,4 и 10,3 соответственно, снизившись практически вдвое в 2015 г. Эти показатели оказались выше общероссийских почти в 2 раза (в 2014 г. — 6,2, а в 2013 г. — 6,5).

У населения трудоспособного возраста в Иркутской области ИППИ вследствие БКМС уменьшился с 7,1 в 2013 г. до 6,4 в 2014 г. и до 4,3 на 10 тыс. населения в 2015 г. В пенсионном возрасте уровень первичной инвалидности вследствие БКМС также значительно снизился — с 17,9 в 2013 г. до 17,1 в 2014 г. и до 9,8 на 10 тыс. населения в 2015 г. (см. табл. 1).

Представляет интерес анализ возрастной структуры первичной инвалидности вследствие БКМС в Иркутской области по принятым в статистической отчетности бюро медико-социальной экспертизы трем возрастным группам: первая — молодой возраст (до 44 лет), вторая — женщины от 45 до 54 лет, мужчины от 45 до 59 лет и третья — лица пенсионного возраста. Социальную значимость проблемы повышает увеличение среди впервые признанных инвалидами вследствие БКМС доли лиц молодого возраста с 18,9% в 2013 г. до 23,2% в 2015 г. и второй возрастной группы с 26,9% в 2014 г. до 30,3% в 2015 г. Таким образом, доля лиц трудоспособного возраста за последние 3 года увеличилась на 4,8% и в 2015 г. составила 53,5%, а доля лиц пенсионного возраста уменьшилась (табл. 2). Для сравнения: в целом по Российской Федерации среди впервые признанных инвалидами вследствие БКМС доля лиц молодого возраста составляла в 2013 г. 18,5%, в 2014 г. — 21,3%, а трудоспособного возраста в целом — 51,1 и 58,3% соответственно, т. е. была выше, чем в Иркутской области.

Как видно из табл. 3, к 2015 г. отмечено значительное уменьшение уровня первичной инвалидности, рассчитанного на 10 тыс. населения, как у городского, так и у сельского населения, но среди лиц трудоспособного возраста, проживающих на селе, снижение было максимальным (в 2,5 раза).

Для ревматологов представляет интерес анализ инвалидности по нозологической структуре, так как в группу БКМС входит лишь 1/3 заболеваний, относящихся к их компетенции.

Нами изучена нозологическая структура первичной инвалидности вследствие БКМС среди взрослого населения Иркутской области. Наиболее частой причиной первичной инвалидности в 2015 г., как и в предшествующие годы, был остеоартрит (ОА) с уменьшением его удельного веса до 45,5% по сравнению с 2014 г. (57,1%) и с 2013 г. (57,3%). На втором месте среди причин инвалидности всего взрослого населения вследствие БКМС оказались дорсопатии с увеличением их доли в 2015 г. до 34,2% в сравнении с 2014 г. (27,6%) и с 2013 г. (31,1%). На третьем месте — ревматоидный артрит (РА), его доля в 2015 г. составляла

Таблица 1 ИППИ вследствие БКМС в Иркутской области по возрастным группам за 2013–2015 гг. на 10 тыс. населения

Возрастные группы	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Взрослые	10,4	10,3	5,9
Трудоспособный возраст	7,1	6,4	4,3
Пенсионный возраст	17,9	17,1	9,8

Таблица 2 Возрастная структура первичной инвалидности вследствие БКМС в Иркутской области в 2013–2015 гг., %

Возрастные группы	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Первая возрастная группа (до 44 лет)	18,9	23,1	23,2
Вторая возрастная группа (женщины от 45 до 54 лет, мужчины от 45 до 59 лет)	30,8	26,9	30,3
Пенсионный возраст	51,3	50,0	46,5

11,1%, что выше, чем в 2014 г. (6,5%) и в 2013 г. (6,9%). Четвертое и пятое места среди причин инвалидности вследствие БКМС с удельным весом 3,4% разделили в 2015 г. системные заболевания соединительной ткани и остеопатии (в 2014 г. – 2,1 и 4,0% соответственно; табл. 4).

Другая нозологическая структура первичной инвалидности вследствие ревматических заболеваний выявлена при раздельном ее анализе у лиц трудоспособного и пенсионного возраста. У первых отмечается преобладание дорсопатий (45,9% в 2015 г., 47,1% в 2014 г., 48,2% в 2013 г.), тогда как у лиц пенсионного возраста они занимали второе место в структуре нозологических причин с удельным весом 20,7; 11,1; 14,1% соответственно по годам, т. е. удельный вес дорсопатий у лиц пенсионного возраста увеличил-

Таблица 3 Уровень первичной инвалидности вследствие БКМС у городского и сельского населения Иркутской области за 2013–2015 гг. на 10 тыс. населения

Группы населения	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Всего:			
городское	10,4	10,5	6,1
сельское	10,1	9,5	5,0
Трудоспособного возраста:			
городское	6,8	6,4	3,2
сельское	7,4	6,3	2,9
Пенсионного возраста:			
городское	20,6	21,6	10,4
сельское	16,4	18,5	7,6

Таблица 4 Нозологическая структура первичной инвалидности вследствие БКМС и заболеваний соединительной ткани в Иркутской области в 2013–2015 гг., %

Нозологическая форма	2013 г.	2014 г.	2015 г.
ОА	57,3	57,1	45,5
РА	6,9	6,5	11,1
Системные заболевания соединительной ткани	1,5	2,1	3,4
Дорсопатии	31,1	27,6	34,2
Остеопатии	2,8	4,0	3,4

Таблица 5 Структура первичной инвалидности взрослого населения Иркутской области вследствие БКМС по тяжести за 2013–2015 гг., %

Тяжесть инвалидности (по группам)	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Инвалиды I группы:			
все взрослые	1,9	1,1	1,4
трудоспособного возраста	0,9	0,8	0,9
пенсионного возраста	2,8	1,4	1,9
Инвалиды II группы:			
все взрослые	17,6	13,1	11,4
трудоспособного возраста	18,6	13,3	12,6
пенсионного возраста	16,5	12,8	10,1
Инвалиды III группы:			
все взрослые	80,5	85,8	87,2
трудоспособного возраста	80,5	85,9	86,5
пенсионного возраста	80,6	85,8	88,0

ся за последний год в 2 раза. На втором месте у лиц трудоспособного возраста – ОА (31,6% в 2015 г., 36,3% в 2014 г., 38,2% в 2013 г.). На первом месте среди БКМС у лиц пенсионного возраста – ОА, его доля в 2015 г. составляла 61,5%, тогда как в 2014 г. – 75,1%, в 2013 г. – 72,0%. На третьем месте у лиц как трудоспособного, так и пенсионного возраста был РА с удельным весом в 2015 г. по 11,1%, в 2014 г. – 7,6 и 4,8%, в 2013 г. – 7,1 и 6,6% соответственно.

Вышеуказанные клинические формы обусловили развитие функциональных нарушений, ограничений жизнедеятельности и необходимости в социальной защите, явившихся основанием для определения гражданам инвалидности. В Иркутской области при первичном освидетельствовании наиболее тяжелая I группа инвалидности в связи с БКМС определялась в 2015 г. в 1,4% случаев, тогда как в 2014 г. – в 1,1%, в 2013 г. – в 1,9%; в целом по России – чаще: в 2014 г. – в 2,0%, в 2013 г. – в 2,3% случаев. II группа инвалидности вследствие БКМС установлена в 2015 г. у 11,4%, в 2014 г. – у 13,1%, в 2013 г. – у 17,6% признанных инвалидами (в целом по России в 2014 г. – в 18,5%, в 2013 г. – в 19,8%). Инвалидов III группы вследствие БКМС в 2015 г. было 87,2%, в 2014 г. – 85,8%, в 2013 г. – 80,5%, что больше, чем в целом по России (в 2014 г. – 79,5%, в 2013 г. – 78,0%; табл. 5).

Таким образом, в последние 3 года отмечается улучшение структуры первичной инвалидности вследствие БКМС в Иркутской области по тяжести. При первичном освидетельствовании возросла доля лиц с впервые установленной III группой инвалидности и снизилась доля пациентов со II и I группами. По сравнению с Российской Федерацией в целом тяжесть инвалидности вследствие БКМС в Иркутской области меньше, что может отражать более раннюю выявляемость заболеваний и своевременное направление больных на медико-социальную экспертизу в последние годы.

Лицам пенсионного возраста по сравнению со всем взрослым населением области, и тем более с населением трудоспособного возраста, чаще при первичном освидетельствовании устанавливалась I группа инвалидности (см. табл. 5), вероятно, в связи с большей сложностью обследования данного контингента больных, более поздней в связи с этим диагностикой заболевания, наличием сопутствующей патологии.

В 2015 г. отмечается уменьшение доли лиц как пенсионного, так и трудоспособного возраста со II группой инвалидности, однако суммарно среди них доля инвалидов с наиболее тяжелыми I и II группами составила 12,0 и 13,5%, в 2014 г. – 14,2 и 15,1% соответственно. Таким образом, у лиц трудоспособного возраста структура первичной инвалидности вследствие БКМС по тяжести была в 2015 г., так же как в 2014 г., менее благоприятной по сравнению с лицами пенсионного возраста.

Наиболее частыми ограничениями жизнедеятельности у больных с БКМС были ограничения способности к трудовой деятельности, к самостоятельному передвижению, к самообслуживанию.

Следует также отметить, что за весь анализируемый период среди впервые признанных инвалидами вследствие указанной причины в Иркутской области преобладали женщины. Их доля колебалась от 66,6% в 2014 г. до 60,3% в 2015 г.

Как следует из табл. 6, ИППИ у женщин в 2015 г. по сравнению с 2014 г. (12,4) снизился почти в 2 раза и составил

6,4 на 10 тыс. населения. У мужчин уровень первичной инвалидности ниже, чем у женщин, и тоже уменьшился, но за 3 года – в 1,6 раза (до 5,2 в 2015 г., тогда как в 2013 г. был 8,4 на 10 тыс. населения). У проживающих в городской местности женщин весь трехлетний период ИППИ вследствие БКМС был выше, чем у сельских жительниц, и выше, чем у мужчин. У мужчин, проживающих в городах, уровень первичной инвалидности был в 2014–2015 гг. выше, чем у жителей села, а в 2013 г. – меньше. Преобладание женщин среди первичных инвалидов вследствие БКМС, вероятно, связано с более высокой заболеваемостью женщин ОА и РА.

Обсуждение

Первичная инвалидность вследствие БКМС в Иркутской области выше, чем в целом по России. За последние годы отмечается снижение уровня инвалидности у взрослого населения с 10,4 в 2013 г. до 5,9 на 10 тыс. населения в 2015 г.

На первом месте (45,5% в 2015 г.) среди причин первичной инвалидности взрослого населения Иркутской области вследствие БКМС – ОА. У лиц трудоспособного возраста отмечается преобладание дорсопатий (45,9% в 2015 г., 47,1% в 2014 г., 48,2% в 2013 г.). У лиц пенсионного возраста на первом месте среди БКМС – ОА (в 2015 г. – 61,5%, в 2014 г. – 75,1%, в 2013 г. – 72%). У лиц трудоспособного возраста он занимает второе место (в 2015 г. – 31,6%, в 2014 г. – 36,3%, в 2013 г. – 38,2%). На третьем месте у лиц как трудоспособного, так и пенсионного возраста был РА. За все анализируемые годы уровень инвалидности был выше у городских жителей.

Улучшилась структура первичной инвалидности вследствие БКМС в Иркутской области по тяжести. При первичном освидетельствовании возросла доля впервые установленной III группы инвалидности и снизилась доля II и I групп. Она ниже, чем в целом по Российской Федерации.

В структуре первичной инвалидности вследствие БКМС по полу преобладают женщины. В 2015 г. среди первичных инвалидов ИППИ мужчин составил 5,2 на 10 тыс. населения, женщин – 6,4, в 2014 г. – 9,2 и 19,4, в 2013 г. – 8,4 и 12,1 на 10 тыс. населения соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. Научно-практическая ревматология. 2012;52(3):10-2 [Balabanova RM, Erdes ShF. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000–2010. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;52(3):10-2 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-702
2. Мясоедова СЕ, Лесняк ОМ, Меньшикова ЛВ. Распространенность ревматоидного артрита в России (по данным эпидемиологических исследований). *Терапевтический архив*. 2010;82(5):9-14 [Myasoedova SE, Lesnyak OM, Men'shikova LV. Prevalence of rheumatoid arthritis in Russia (according to epidemiological researches). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2010;82(5):9-14 (In Russ.)].
3. Петрунько ИЛ. Заболеваемость, инвалидность вследствие болезней костно-мышечной системы, их медико-социальная значимость и научное обоснование системы реабилитации инвалидов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва; 2012. 56 с. [Petrunyko IL. *Zabolevaemost', invalidnost' vsledstvie boleznei kostno-myshechnoi sistemy, ikh mediko-sotsial'naya znachimost' i nauchnoe obosnovanie sistemy rehabilitatsii invalidov: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk*. Москва; 2012. 56 с.]

Таблица 6 Уровень первичной инвалидности вследствие БКМС в зависимости от пола у городских и сельских жителей Иркутской области в 2013–2015 гг. на 10 тыс. населения

Группы населения по полу	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Женщины:			
все	12,1	12,4	6,4
городские жители	12,2	12,7	6,6
сельские жители	11,4	11,3	5,5
Мужчины:			
все	8,4	7,7	5,2
городские жители	8,3	7,7	5,4
сельские жители	8,8	7,6	4,5

Снижение уровня инвалидности вследствие БКМС обусловлено как большей доступностью качественной и высокотехнологичной медицинской помощи больным, так и изменением нормативных документов по критериям инвалидности.

Решению проблем инвалидности вследствие БКМС, по нашему мнению, будут способствовать раннее выявление заболеваний, улучшение качества диспансерного наблюдения за больными, проведение эффективной базисной терапии, доступность высокотехнологичных видов медицинской помощи больным, в том числе эндопротезирования суставов и других современных методов лечения, предупреждающих прогрессирование заболеваний.

Прозрачность исследования

Источник финансирования научной работы – ФКУ «ГБ МСЭ по Иркутской области». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

- noe obosnovanie sistemy rehabilitatsii invalidov: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk* [Morbidity and disability due to diseases of the musculoskeletal system, their medical and social importance and a scientific substantiation of the system of rehabilitation of invalids: Abstract dis. ... Doct. Med. Sci. Moscow; 2012. 56 p.].
4. Самосват СМ, Петрунько ИЛ, Черкасова АА. Первичная инвалидность вследствие дорсопатий взрослого населения Иркутской области за 2001–2011 гг. *Сибирский медицинский журнал*. 2012;114(7):84-7 [Samosvat SM, Petrun'ko IL, Cherkasova AA. Primary disability due dorsopathies the adult population of the Irkutsk region in 2001–2011. *Sibirskii Meditsinskii Zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2012;114 (7):84-7 (In Russ.)].
 5. Дымочка МА, Гришина ЛП, Волкова ЗМ и др. Показатели инвалидности и реабилитации населения в Российской Федерации в динамике за 2012 – 2014 гг. (информационно-аналитический материал). *Медико-социальные проблемы инвалидности*. 2015;(2):98-115 [Dymochka MA, Grishina LP, Volkova ZM, et al. Indicators of disability and rehabilitation of the population in the Russian Federation in dynamics for 2012–2014. (Information and analytical materials). *Mediko-Sotsial'nye Problemy Invalidnosti = Medical And Social Problems Of Disability*. 2015;(2):98-115 (In Russ.)].

Боль и воспаление. Часть 2. Анальгетический потенциал противовоспалительных препаратов

Каратеев А.Е.¹, Каратеев Д.Е.¹, Давыдов О.С.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²115419 Москва, ул. Донская, 43

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Z.P. Solovyev Research and Practical Center of Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²43, Donskaya St., Moscow 115419

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarateev@rambler.ru

Contact: Andrei Karateev; aekarateev@rambler.ru

Поступила 08.07.16



Каратеев Андрей Евгеньевич – зав. лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Каратеев Дмитрий Евгеньевич – врио директора ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Давыдов Олег Сергеевич – ведущий научный сотрудник Научно-практического психоневрологического центра им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения г. Москвы, канд. мед. наук

Воспалительная реакция и развитие боли – взаимозависимые процессы. Воспаление, сопровождающееся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и медиаторов, не только вызывает боль, но и является основной причиной ее хронизации. Поэтому главным направлением анальгетической терапии следует считать использование противовоспалительных препаратов. Во второй части обзора обсуждается анальгетический потенциал различных фармакологических групп, обладающих противовоспалительным действием, – нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, генно-инженерных биологических препаратов, метотрексата, медленно действующих противовоспалительных средств («хондропротекторов»), а также ряда перспективных и экспериментальных средств, таких как ингибиторы фактора роста нервов. Приводятся данные основных клинических исследований, в которых оценивалось обезболивающее действие этих препаратов при различных заболеваниях и патологических состояниях.

Ключевые слова: боль; воспаление; парацетамол; нестероидные противовоспалительные препараты; глюкокортикоиды; метотрексат; генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы фактора роста нервов.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Давыдов ОС. Боль и воспаление. Часть 2. Анальгетический потенциал противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):58-67.

PAIN AND INFLAMMATION. PART 2. THE ANALGESIC POTENTIAL OF ANTI-INFLAMMATORY DRUGS Karateev A.E.¹, Karateev D.E.¹, Davydov O.S.²

An inflammatory response and the development of pain are interdependent processes. Inflammation accompanied by the overproduction of proinflammatory cytokines and mediators not only causes pain, but is also the main cause of its chronicity. Therefore, the use of anti-inflammatory drugs should be considered to be the mainstay of analgesic therapy. Part 2 of the review discusses the analgesic potential of various pharmacological groups that have an anti-inflammatory effect: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, biological agents, methotrexate, slow-acting anti-inflammatory drugs (chondroprotectors), as well as a number of promising and experimental agents, such as nerve growth factor inhibitors. It provides data from major clinical trials that have evaluated the analgesic effect of these drugs in various diseases and pathological conditions.

Key words: pain; inflammation; paracetamol; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; glucocorticoids; methotrexate; biological agents; nerve growth factor inhibitors.

For reference: Karateev AE, Karateev DE, Davydov OS. Pain and inflammation. Part 2. The analgesic potential of anti-inflammatory drugs. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):58-67 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-58-67>

В первой части настоящего обзора была представлена ключевая роль воспаления в развитии боли. Провоспалительные цитокины и медиаторы, такие как простагландин (ПГ) E₂, не только вызывают и усиливают болевые ощущения, связанные с повреждением живой ткани, за счет прямой активации и сенситизации периферических ноцицепторов. Неконтролируемая воспалительная реакция запускает процесс формирования хронической боли, что связано с феноменами центральной сенситизации и нейропластичности. Становится очевидным, что основным направлением комплексной анальгетической терапии должно быть целенаправленное применение фармакологических средств, обладающих противовоспалительным потенциалом [1–3].

В настоящее время в арсенале врача имеется широкий спектр препаратов, которые могут блокировать развитие воспалительной реакции. К ним относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), антицитокиновые препараты, а также медленно действующие противовоспалительные средства (МДПС, ранее именуемые «хондропротекторами»). Кроме того, многие лекарства для «точечного» воздействия на отдельные медиаторы воспаления находятся в стадии разработки или клинической апробации.

Парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты

Анальгетический эффект парацетамола (ацетаминофена), наиболее популярного в мире анальгетика, связан с его способностью блокировать циклооксигеназу 2 (ЦОГ2) в ткани ЦНС. Некоторые авторы говорят о его влиянии на особую разновидность индуцируемой формы ЦОГ, специфичной для головного мозга, ЦОГ3, а также о его способности выступать в роли лиганда эндоканнабиноидной системы [4–6]. Периферическое противовоспалительное действие парацетамола выражено слабо. И хотя парацетамол постоянно рекомендуется в качестве препарата «первой линии» для купирования боли при остеоартрите (ОА) и неспецифической боли в спине (НБС), его обезболивающий потенциал относительно невелик, а главными достоинствами являются хорошая переносимость и возможность безрецептурного применения. Данные недавно опубликованного метаанализа 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сравнивалось действие парацетамола и плацебо (ПЛ) при НБС и ОА, демонстрируют низкую эффективность этого препарата. Так, снижение выраженности боли по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при использовании парацетамола при НБС отличалось от ПЛ лишь на 0,5 мм [95% доверительный интервал (ДИ) 1,9–2,9], при ОА – на 3,7 мм (95% ДИ 1,9–5,5). Надо отметить, что риск повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), отражающего возможное негативное влияние на печень, при использовании парацетамола был почти в 4 раза выше, чем у получавших ПЛ – 3,8 (95% ДИ 1,9–7,4) [7].

НПВП, обширный класс селективных и неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ2), наиболее широко используются в клинической практике для купирования боли, связанной с травмами и периферическим воспалением. Их эффективность не вызывает сомнений: при острой/подострой НБС и ОА применение НПВП в средних и высоких терапевтических дозах позволяет дос-

тичь существенного улучшения (снижения выраженности боли на 50% от исходного уровня) у 40–50% больных. При НБС и ОА анальгетический потенциал НПВП выше, чем у парацетамола, и не уступает обезболивающему действию «слабых» опиоидных препаратов, таких как трамадол [8–10].

При ревматоидном артрите (РА) использование НПВП менее эффективно – по данным РКИ, динамика выраженности боли составляет в среднем 25%. Значительно меньше выражено действие НПВП на системное воспаление. Это демонстрирует, в частности, масштабное РКИ, в ходе которого 1171 больной с РА в течение 12 нед получал эторикокиб 90 мг/сут, напроксен 1000 мг/сут или ПЛ. В сравнении с ПЛ, активная терапия позволила существенно уменьшить боль и улучшить самочувствие больных. Но при этом число воспаленных суставов, которое в среднем составляло 19 (из 66 оцениваемых) в каждой из исследуемых групп, на фоне приема эторикокиба и напроксена снизилось лишь на 1,43 и 1,39; средний уровень С-реактивного белка (СРБ) несколько повысился, в сравнении с группой ПЛ, причем у получавших эторикокиб это повышение (на 1,11 мг/мл) оказалось статистически достоверным [11].

Отсутствие позитивного влияния НПВП на уровень СРБ при РА подтверждает метаанализ 19 РКИ, в которых изучалась эффективность 10 различных представителей этой группы. Лишь один НПВП – напроксен – демонстрировал небольшое, но значимое и стойкое снижение уровня СРБ [12].

Однако при других воспалительных ревматических заболеваниях, например при анкилозирующем спондилите (АС), противовоспалительное и анальгетическое действие НПВП значительно выше, что позволяет рассматривать их в качестве основного патогенетического средства. В отличие от РА, при АС применение НПВП существенно снижает концентрацию СРБ [13, 14].

Четким подтверждением высокого противовоспалительного потенциала НПВП является их эффективность при купировании приступов подагрического артрита [15]. При этой патологии, характеризующейся острым метаболическим воспалением, ассоциированным с гиперпродукцией интерлейкина 1β (ИЛ1β) и массивной активацией М1-макрофагов, стандартные дозы НПВП не уступают по эффективности высоким дозам ГК (см. далее) [16].

Обезболивающее действие НПВП в основном связано с их способностью снижать выраженность периферического воспаления и сенситизации ноцицепторов. Это в наибольшей степени определяется подавлением синтеза ПГЕ2 – одного из главных медиаторов боли и воспаления. Кроме того, для НПВП описаны такие эффекты, как снижение экспрессии РНК ЦОГ2 и простагландиновых рецепторов EP 1–4, снижение синтеза цитокинов (включая ИЛ6), ингибирование индуцируемой NO-синтетазы, торможение провоспалительных сигнальных путей (в частности, связанных с активацией ядерного фактора каппа В NF-κB), катаболическое действие за счет блокады ферментных систем митохондрий, стимуляция апоптоза, а также за счет влияния на синтез и реализацию эффектов факторов роста, подавление неоангиогенеза и развития гетеротопической оссификации [1, 17].

Следует отметить, что НПВП могут оказывать влияние и на центральные механизмы формирования боли.

Как было отмечено выше, один из важнейших механизмов формирования феномена центральной сенситизации определяется выработкой и накоплением в ткани ЦНС провоспалительных медиаторов, среди которых ПГЕ2 играет ведущую роль. НПВП способны проникать через гематоэнцефалический барьер (за счет свободной, не связанной альбумином фракции) и создавать в ткани ЦНС концентрацию, достаточную для эффективной блокады ЦОГ2 и подавления синтеза ПГЕ2 [2, 3, 18]. Экспериментальные работы четко подтверждают обезболивающее действие НПВП, связанное с их влиянием на синтез провоспалительных медиаторов в ЦНС [2, 3, 19, 20].

Имеются лишь единичные клинические исследования, в которых оценивалась эффективность «центрального» введения НПВП (непосредственно к структурам спинного мозга) для купирования острой и хронической боли. В этих работах получены спорные результаты. Так, использование интратекального введения кеторолака в трех контролируемых исследованиях (два — при хронической боли на фоне интратекальной терапии морфином, одно — при острой боли после хирургического вмешательства, суммарно 57 больных) не показало достоверного отличия действия этого препарата от ПЛ [21].

Главный недостаток НПВП — существенный риск развития опасных неблагоприятных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек [9, 22, 23]. Данная проблема существенно ограничивает (а в ряде случаев делает невозможным) использование этого класса анальгетиков у пациентов с серьезной коморбидной патологией, прежде всего у пожилых людей с кардиоваскулярной патологией и значительным нарушением функции почек.

Глюкокортикоиды

ГК — одни из наиболее широко используемых в мире препаратов. Их постоянно получает около 0,5% населения Земли, а в некоторых группах они используются существенно шире (среди женщин старше 55 лет — около 1,5%). Несмотря на активное распространение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), ГК не теряют своей позиции как важнейшего средства для лечения ревматических заболеваний. Так, их принимают от 15 до 90% больных РА, большинство больных системной красной волчанкой (СКВ) и дермато/полимиозитом, почти все больные ревматической полимиалгией и системными васкулитами [24].

Противовоспалительное действие ГК осуществляется двумя основными путями. При медленном, «геномном», пути липотропные молекулы ГК проникают через клеточную мембрану и взаимодействуют со специфическим цитозольным рецептором (GCR). Возникший комплекс свободно перемещается в ядро и здесь оказывает два, в общем, противоположных эффекта в отношении работы ДНК. С одной стороны, он запускает транскрипцию мРНК, обеспечивающую синтез ряда белков, изменяющих клеточный метаболизм; с другой — он блокирует взаимодействие с ДНК ряда важнейших сигнальных молекул (NF-κB, AP1, IFR1), активирующих экспрессию провоспалительных цитокинов. Геномный путь реализуется при воздействии малых доз ГК (<7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон), а эффект после контакта молекулы ГК с клеткой-«мишенью» развивается примерно через 30 мин [24–26].

Другой, «негеномный», путь противовоспалительно-го действия ГК проявляется при их использовании в высоких дозах (>30 мг/сут в пересчете на преднизолон). В этом случае влияние ГК опосредуется через мембранный рецептор, а также при неспецифическом взаимодействии с мембранами клеточных органелл, в частности митохондрий. Этот путь воздействия обеспечивает существенно более быстрый эффект, который отмечается уже в первые минуты — например, при внутривенном введении мегадоз ГК (пульс-терапия) [24–26].

Обычно ГК рассматривают лишь в качестве противовоспалительного средства. Однако эти препараты имеют серьезный анальгетический потенциал. В частности, при РА обезболивающее действие системных ГК выше, чем у НПВП. Это демонстрируют данные метаанализа 10 РКИ (n=320), в которых сравнивалась эффективность перорального приема ГК в дозе <15 мг/сут (в пересчете на преднизолон), НПВП и ПЛ в течение первого месяца после их назначения. По сравнению с ПЛ и НПВП, ГК более эффективно уменьшали число болезненных суставов: к концу периода наблюдения оно отличалось в среднем на 12 и 9 (p<0,001), — а также более эффективно повышали силу сжатия кисти — на 22 и 12 мм рт. ст. соответственно (достоверное отличие только в отношении ПЛ) [27].

Хороший симптоматический эффект ГК оправдывает их применение в дебюте РА для достижения быстрого улучшения и комфортного ожидания начала действия базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), таких как метотрексат (МТ), — так называемая бридж-терапия. Использование ГК также может быть показано при высокой, плохо контролируемой активности и развитии системных проявлений; в последнем случае целесообразно кратковременное применение мегадоз этих препаратов (пульс-терапия). Однако, поскольку влияние ГК на прогрессирование РА как минимум сомнительно, а риск развития НР достаточно велик, современная концепция использования этих препаратов предполагает постепенное снижение дозы и по возможности полную их отмену после достижения низкой активности или ремиссии на фоне правильно подобранной терапии БПВП [25].

Системное и локальное применение ГК достаточно широко используется для купирования острого подагрического артрита. Правда, по данным двух РКИ (n=210), пероральный прием высоких доз ГК (>30 мг/сут в пересчете на преднизолон) не имел преимуществ в отношении снижения боли и воспаления, в сравнении с НПВП [15, 16].

Имеются единичные работы, в которых изучалась эффективность системного назначения ГК при «механической» боли в спине (не связанной со спондилитом) и ОА. В. Friedman и соавт. [28] представили данные РКИ, в ходе которого 82 молодых (до 50 лет) больных с острой люмбагоишалгией получили однократно внутримышечно 160 мг метилпреднизолона или ПЛ. Значимое улучшение чаще отмечалось в группе активного лечения: вероятность хорошего ответа составила 1,3; однако статистически достоверных различий выявлено не было (p=0,1). Нужно отметить, что внутримышечная инъекция ГК обеспечила снижение потребности в анальгетиках (до 22 и 43% случаев в группах активной терапии и ПЛ), а также уменьшение функциональных нарушений (до 19 и 49% соответственно). Однако НР также чаще отмечались

в группе активной терапии – 32 и 24% соответственно. Недавно были опубликованы результаты исследования A. Abou-Raya и соавт. [29], которые сравнили лечебное действие перорального приема преднизолона 7,5 мг/сут и ПЛ у 125 больных ОА коленного сустава. Через 6 нед терапии была отмечена достоверная разница между группами по динамике боли, самочувствия и функционального статуса. Так, отличие в уменьшении выраженности болевых ощущений составило 10,9 (95% ДИ 4,8–18,0) мм по 100-миллиметровой ВАШ ($p < 0,001$) [29].

Тем не менее целесообразность широкого применения системных ГК при НБС и ОА вызывает сомнения, прежде всего из-за риска развития серьезных осложнений. Гораздо шире ГК применяются в виде локальных инъекций, позволяющих «доставить» действующее вещество непосредственно к области воспаления и снизить вероятность системных НР.

Эффективность локальных инъекций ГК не вызывает сомнений [30–32]: их использование рекомендовано для лечения ОА крупных суставов российскими и зарубежными экспертами [33, 34]. Хорошим доказательством высоко-го терапевтического потенциала инъекций ГК стал метаанализ 63 РКИ ($n=14\ 060$), в которых изучалась эффективность различных фармакологических методов при ОА при наблюдении до 4 нед. Так, внутрисуставное введение ГК обеспечивало наибольшее снижение интенсивности боли, в отличие от ПЛ: в среднем 14,5 мм по 100-миллиметровой ВАШ, что было выше эффекта НПВП (10,2 мм), опиоидов (10,5 мм) и парацетамола (4,7 мм) [35].

Правда, локальное введение ГК обеспечивает лишь кратковременное улучшение [36, 37]; кроме того, множественные инъекции могут приводить к атрофии мягких тканей и развитию такой патологии, как разрыв связок и ускорение прогрессирования ОА. Поэтому не следует проводить инъекции ГК более 2–3 раз в год в один анатомический объект [34]. Кроме того, системное действие ГК может приводить к повышению АД и уровня глюкозы (что важно для страдающих сахарным диабетом), а также другим НР [38–41].

Локальные инъекции ГК и местных анестетиков широко используются для лечения боли в спине. Эта методика имеет важное диагностическое и терапевтическое значение при так называемом «фасеточном синдроме» (НБС, вызванной ОА дугоотростчатых суставов), а также для купирования боли при люмбаго и стенозе позвоночного канала. Однако, по данным серии РКИ, инъекции в область фасеточных суставов, нервных корешков и в эпидуральное пространство обеспечивают лишь кратковременное облегчение страданий и относительно мало влияют на функциональное состояние больных и отдаленные результаты лечения [42–44]. Кроме того, локальные инъекции могут вызывать хотя и достаточно редкие, но крайне опасные неврологические и септические осложнения [45, 46]. Поэтому данный метод лечения НБС должен применяться по четким показаниям, хорошо подготовленными специалистами в стерильных условиях, с обязательным использованием инструментальной визуализации.

Метотрексат

МТ – основной представитель фармакологического класса БПВП, который широко используется при различных заболеваниях аутоиммунной или иммуновоспалительной природы.

Особое значение МТ имеет для лечения РА, где он рассматривается в качестве препарата «первой линии» в реализации современной концепции ведения больных с этой тяжелой болезнью – «Treat to Target», целенаправленной терапии до достижения ремиссии или стойкой низкой активности [47]. Активное применение МТ в дебюте РА позволяет добиться ремиссии примерно у 30–50% больных. Даже если монотерапия МТ не приводит к полному терапевтическому успеху и требуется назначение ГИБП, его противовоспалительное и иммуномодулирующее действие создает основу для более эффективного применения последних. Комбинированное использование МТ и ГИБП не только существенно повышает эффективность лечения, но и способствует сохранению терапевтического потенциала последних. Ведь ГИБП имеют белковую природу (см. далее), поэтому важнейшим фактором, снижающим их эффективность, становится образование иммунной системой пациента блокирующих антител. МТ способен предотвращать или замедлять этот процесс [48].

Фармакологическое действие МТ связывают с его антималярийным эффектом: способностью выступать в роли антагониста фолиевой кислоты и блокировать фермент дигидрофолатредуктазу, нарушая тем самым образование фолатов, синтез ДНК и РНК. Однако этот грубый механизм реализуется лишь при использовании высоких («онкологических») доз МТ. При ревматических заболеваниях, когда МТ применяется в относительно низких дозах, не превышающих 30 мг/нед, его влияние на иммунное воспаление представляется более «тонким» и многоплановым. Это подавление синтеза фолат-зависимых белков, играющих важную роль в развитии воспалительной реакции, блокада внутриклеточных сигнальных путей (в том числе за счет влияния на протеинкиназы JAK1–3 и Tyk2), связывание протеинов – DAMS (в частности, HMGb1), снижение синтеза провоспалительных цитокинов – ИЛ1 β , ИЛ6, фактора некроза опухоли α (ФНО α) и др. МТ способен опосредованно подавлять дифференциацию Т-хелперов и активацию антитело-продуцирующих В-клеток и усиливать супрессивную функцию Т-регуляторных клеток [48, 49].

МТ рассматривается прежде всего как противовоспалительное средство, использование которого направлено на замедление прогрессирования заболевания. Как и в случае с ГК, врачи редко задумываются о наличии у МТ собственного – и достаточно мощного – анальгетического потенциала. Способность монотерапии МТ существенно уменьшать активность, выраженность боли и улучшать функцию суставов подтверждается результатами недавно опубликованного метаанализа 7 РКИ ($n=732$), в которых МТ сравнивался с ПЛ при сроке наблюдения до 52 нед [50].

Хороший симптоматический эффект МТ имеет огромное значение для реальной клинической практики – очевидно, что активное применение этого препарата позволяет существенно снизить потребность в других обезболивающих средствах, и прежде всего НПВП. Последние, хотя и обеспечивают быстрое уменьшение основных симптомов РА, представляются весьма небезопасными анальгетиками, особенно у лиц с кардиоваскулярными факторами риска. МТ, напротив, способен снижать риск прогрессирования заболеваний ССС и развития кардиоваскулярных катастроф [48]. Конечно, лечебное действие МТ

развивается постепенно, и это явный недостаток для препарата, используемого для обезболивания. С другой стороны, скорость наступления эффекта МТ зависит от его лекарственной формы. Хорошо известно, что подкожное введение МТ обеспечивает более устойчивую фармакокинетику, что повышает эффективность лечения и снижает риск развития НР. Форма МТ для подкожного введения обеспечивает более быстрое и мощное анальгетическое действие [48].

Этот факт четко подтверждает работа D. Li и соавт. [51], представляющая собой метаанализ 7 РКИ (n=1335), в которых сравнивалось действие перорального приема и подкожного введения МТ при РА. В сравнении с пероральным приемом, подкожные инъекции обеспечивали существенно большее снижение активности болезни (улучшение на 20 и 70%), отношение шансов (ОШ) 1,68 (95% ДИ 1,09–2,61) и 1,52 (95% ДИ 1,02–2,26). Аналогичная ситуация отмечалась и в отношении купирования боли: среднее отличие (MD) составило -0,65 (95% ДИ – от -0,93 до -0,37).

МТ представляет большой интерес и для лечения ОА, с учетом роли хронического воспаления в развитии боли и прогрессирования структурных изменений при этом заболевании [52]. Имеется небольшой, но крайне интересный опыт применения МТ при ОА. Так, С. Wenhart и соавт. [53] оценили результаты применения МТ 20 мг/нед у 30 больных ОА коленного сустава в ходе открытого 24-недельного исследования. Критериями включения являлось наличие выраженной боли (в среднем 68 мм ВАШ), а также неэффективность или непереносимость НПВП и опиоидов. Терапия МТ обеспечила существенное улучшение состояния у большинства пациентов: уменьшение боли как минимум на 30% было отмечено у 66% участников исследования (рис. 1).

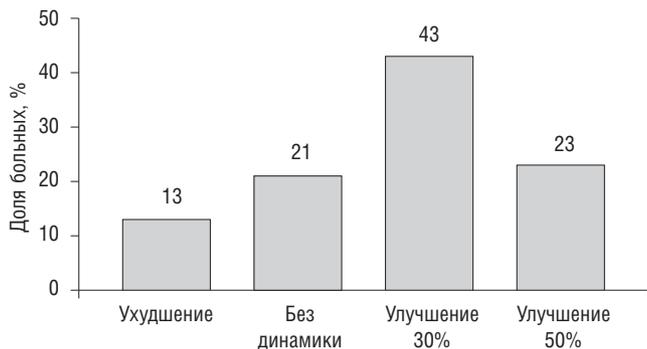


Рис. 1. Эффективность МТ 20 мг/нед при ОА коленного сустава (n=30; 24 нед), адаптировано из [53]



Рис. 2. Анальгетический эффект ГИБП и МТ при РА (метаанализ 17 РКИ, 24 нед), адаптировано из [57]

Вероятно, будущие работы позволят более точно определить место МТ в терапии ОА. В настоящее время британскими учеными проводится масштабное многоцентровое 12-месячное РКИ PROMOTE, в ходе которого будет изучено влияние МТ (до 25 мг/нед) на динамику боли при ОА коленного сустава [54].

Генно-инженерные биологические препараты

В последние годы в лечении иммуновоспалительных и онкологических заболеваний произошли революционные изменения. Они связаны с разработкой концепции «таргетной терапии», целенаправленного фармакологического вмешательства в механизм болезни, когда «мишенями» для препаратов становятся конкретные клеточные элементы или гуморальные факторы, играющие ключевую патогенетическую роль. Основным средством для этого являются ГИБП, представляющие собой моноклональные антитела (МАТ) или растворимые рецепторы, блокирующие определенные цитокины или рецепторы на поверхности клеток иммунной системы [55, 56].

ГИБП (ингибиторы ФНО α , ИЛ1, ИЛ6 и др.) обладают мощным противовоспалительным потенциалом и способностью останавливать развитие болезни (этот эффект отчетливо выражен при РА). Их использование существенно снижает выраженность болевых ощущений при РА и АС. Это демонстрирует, в частности, метаанализ 17 РКИ, в которых изучалось влияние различных ГИБП (в сравнении с ПЛ и МТ) на субъективные, оцениваемые самими пациентами параметры активности РА. Так, было показано, что монотерапия ингибиторами ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт и др.) и ингибитором ИЛ6 (тоцилизумаб) через 24 нед обеспечивала снижение выраженности боли на 20–30 мм по 100-миллиметровой ВАШ. Комбинированное применение ГИБП и МТ дает еще больший анальгетический эффект (рис. 2) [57].

Конечно, ГИБП имеют определенные недостатки. Это очень высокая стоимость и риск развития широкого спектра осложнений, среди которых наибольшее медицинское и социальное значение имеет активация оппортунистических инфекций, в частности туберкулеза. Тем не менее их применение неуклонно расширяется, и сегодня большинство экспертов рассматривают ГИБП в качестве важнейшего инструмента при лечении заболеваний аутоиммунного и иммуновоспалительного генеза.

Успех ГИБП при РА и АС привел к попыткам использования этих препаратов и для терапии ОА и НБС. Так, серьезные доказательства ключевой роли ИЛ1 β в развитии и прогрессировании ОА вызвали идею испытать при данной патологии анакинру – рекомбинантный ингибитор рецептора ИЛ1 (ИЛ1Ra). Однако клиническое исследование X. Chevalier и соавт. [58] не подтвердило эффективность этого ГИБП. В ходе этой работы 170 больных с выраженным ОА коленных суставов однократно получили внутрисуставную инъекцию анакинры 50 или 150 мг либо ПЛ. Результаты лечения оценивались через 4 нед. К сожалению, достоверного улучшения состояния (по динамике индекса WOMAC) у получавших активную терапию, в сравнении с группой ПЛ, отмечено не было.

Не слишком успешным оказался и опыт применения ГИБП – ингибиторов ФНО α при НБС. Этот факт

показывает работа D. Pimentel и соавт. [59], представляющая собой метаанализ одного наблюдательного исследования (n=143) и 11 РКИ (n=539), в которых сравнивался эффект эпидурального введения ингибиторов ФНО α и ПЛ. Исследуемыми препаратами были этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб и экспериментальный REN-1654. Как оказалось, статистически значимое отличие от ПЛ по динамике болевых ощущений было выявлено лишь в 5 РКИ, при этом уровень эффекта оценивался как умеренный или небольшой.

Новой «мишенью» для фармакотерапии боли при хронических заболеваниях стал фактор роста нервов (ФРН). В настоящее время разработано несколько ГИБП – танезумаб, фуранумаб и фасинумаб (REGN475), представляющих собой мАТ, способные блокировать этот фактор и тем самым существенно снижать патологическую гиперчувствительность к боли [60]. Серия масштабных РКИ подтвердила высокую эффективность нового класса анальгетических препаратов при ОА. Наиболее изученным из ингибиторов ФРН оказался танезумаб: этот препарат вводится внутривенно в дозе 5 или 10 мг 1 раз в 2 мес. Серия масштабных, хорошо организованных РКИ, участниками которых стали тысячи больных ОА коленного и тазобедренного сустава, четко показала его преимущество, особенно в комбинации с НПВП, в сравнении с монотерапией НПВП (напроксен, целекоксиб и диклофенак) или опиоидами (оксикодон). Однако проведенные исследования, к сожалению, обнаружили и ряд недостатков танезумаба, которые в итоге приостановили его регистрацию и начало применения в реальной практике. Оказалось, что новое лекарство вызывает серьезные НР – появление сенсорных симптомов (парестезия и гипестезия), в ряде случаев появление или ухудшение полиневропатии, а также ускорение прогрессирования ОА, которое в отдельных случаях потребовало проведения эндопротезирования [61–63].

Были выполнены 4 РКИ, в которых изучалась эффективность трех различных ингибиторов ФРН – танезумаба, фуранумаба и фасинумаба (суммарно 2109 больных) при НБС. Результаты этих работ оказались достаточно скромными – лишь танезумаб демонстрировал значимую, хотя и относительно небольшую, анальгетическую активность. Стандартизированная разница средних для значимого клинического ответа в группах танезумаба и ПЛ составила -0,44 (95% ДИ – от -0,81 до -0,07), что соответствует лишь умеренному отличию. При этом число НР на фоне использования ингибиторов ФРН (прежде всего, неврологических), оказалось значимо больше, чем на фоне ПЛ: ОШ составило 1,93 [64].

Медленно действующие противовоспалительные средства («хондропротекторы»)

Препараты этого ряда – глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, диацереин и неомыляемые соединения авокадо и сои – повсеместно используются в комплексной терапии ОА крупных суставов. По современным представлениям, их фармакологическое действие связано с подавлением активации «цитокинового каскада», сопровождающего развитие хронического воспаления и деструкцию хрящевой ткани [65, 66]. Поэтому МДПС могут быть отнесены к числу противовоспалительных препаратов.

Обезболивающее действие большинства МДПС развивается постепенно и становится значимым не ранее чем через 1–2 мес после начала приема. Снижение интенсивности боли, которое достигается при использовании препаратов этого ряда, относительно невелико и обычно не превышает 20–25% от исходного уровня. Однако назначение МДПС в комбинации с быстрыми обезболивающими препаратами – парацетамолом или НПВП – позволяет существенно улучшить результаты терапии, снизить дозу последних и постепенно вовсе отменить их [67–70]. В настоящее время отмечается устойчивая тенденция к расширению области применения МДПС – они все чаще используются именно как своеобразные анальгетики, например при боли в спине [71, 72]. Главное преимущество этих препаратов – хорошая переносимость и отсутствие серьезных НР, поэтому их можно назначать даже при наличии у больных тяжелых коморбидных заболеваний. Это особенно важно при проведении анальгетической терапии у лиц, страдающих ОА и имеющих противопоказания для назначения НПВП – например, при наличии клинически выраженной ишемической болезни сердца, перенесенных кардиоваскулярных катастрофах или хронической болезни почек с низким уровнем клубочковой фильтрации.

Иные «мишени» противовоспалительной терапии

В настоящее время благодаря успехам фармакологии создан широкий спектр молекул, способных блокировать негативное действие основных медиаторов боли и воспаления. Однако лишь малая часть из этих разработок стали эффективными анальгетическими препаратами, доступными для использования в клинической практике. Многие перспективные субстанции так и не вышли за пределы фармакологических лабораторий, или их путь остановился на уровне клинических испытаний II–III фазы. Такая судьба постигла, например, ликофелон – двойной ингибитор ЦОГ2 и 5-липооксигеназы (5ЛОГ), способный блокировать синтез лейкотриенов (ЛТЕ). Некоторые эксперты считают, что ликофелон обладает заметным преимуществом по переносимости, в сравнении с «традиционными» НПВП, прежде всего в отношении ЖКТ [73]. Кроме того, блокада 5-ЛОГ способна влиять на развитие «цитокинового каскада», лежащего в основе прогрессирования ревматических заболеваний [74]. В масштабном двухлетнем РКИ, где ликофелон сравнивался с напроксеном у 355 больных ОА, новый препарат демонстрировал не только хорошее обезболивающее действие, но и отчетливое замедление разрушения суставного хряща [75]. К сожалению, этот интересный препарат не был зарегистрирован для клинического использования, поэтому оценка его терапевтического потенциала остается делом будущего.

Пока остались на уровне лабораторных разработок перспективный ингибитор фактора активации тромбоцитов исапафант [76] и серия антигистаминных препаратов нового поколения, способных блокировать H4-рецепторы [77, 78]. Продолжаются клинические испытания синтетических препаратов, способных блокировать рецептор кальцитонин-ген-связанного пептида (КГСП) – телкагепанта и олсегепанта, а также мАТ против молекулы КГСП и его мембранного рецептора. С этими лекарствами связывают большие надежды в отношении лечения мигрени [79–81].

Интересно отметить, что ряд зарегистрированных и вошедших в клиническую практику препаратов, которые являются антагонистами таких важных медиаторов боли, как ЛТЕ, брадикинин, серотонин и субстанция P, не обладают прямым обезболивающим действием и используются по иным показаниям. Так, блокаторы рецепторов цистеин-содержащих ЛТЕ (ЛТЕС₄, ЛТЕD₄, ЛТЕЕ₄) – cysLT₁, такие как zileuton, зафирлукаст и монтелукаст, применяются для лечения бронхиальной астмы [82, 83]. Икатибант (блокатор V2-рецепторов брадикинина) зарегистрирован как средство для лечения наследственного ангионевротического отека [84]. Ингибиторы серотониновых рецепторов (5HT) являются мощными антиэметиками, которые активно используются в гастроэнтерологии и в качестве противорвотных средств при проведении химиотерапии в онкологии [85]. Такую же позицию занял и NK1-блокатор апрепитант, антагонист субстанции P [86]. Любопытно, что в последние годы появились работы, указывающие на эффективность этого препарата для лечения экспериментального артрита у приматов [87].

Большие надежды связываются с созданием селективных ингибиторов м-ПГЕ2-синтазы, фермента, ответственного за конечный этап синтеза ПГЕ2, важнейшего медиатора боли и воспаления, а также ингибиторов рецепторов этого простагландина – EP2 и EP4. Такие препараты обладали бы свойствами «супер-НПВП», оказывая мощное обезболивающее и противовоспалительное действие и не вызывая свойственные обычным НПВП НР со стороны ЖКТ и ССС. Сейчас фармакологи ведут активную работу в этой области [88–91].

Еще одним принципиальным направлением разработки перспективных противовоспалительных средств может стать создание искусственных аналогов резолвинов – мощнейших эндогенных регуляторов воспалительной реакции. Эти лекарства могут реализовать совершенно иную, отличную от современной, концепцию противовоспалительной терапии: не подавлять воспаление, а стимулировать его естественное разрешение [92, 93]. Первый препарат этой группы – RX-10045 (стабильный аналог резолвина E1) – проходит клиническую апробацию при синдроме «сухих глаз» [94].

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. Москва: М-СИТИ; 1996. 345 с. [Nasonov EL. *Protivovospalitel'naya terapiya revmaticheskikh boleznei* [Anti-inflammatory therapy of rheumatic diseases]. Moscow: M-SITI; 1996. 345 p.]
2. Rainsford K. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem.* 2007;42:3-27. doi: 10.1007/1-4020-5688-5_1
3. Clauw DJ. Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015 Feb;29(1):6-19. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.024. Epub 2015 May 23.
4. Ennis ZN, Dideriksen D, Vaegter HB, et al. Acetaminophen for chronic pain: A systematic review on efficacy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016 Mar;118(3):184-9. doi: 10.1111/bcpt.12527. Epub 2015 Dec 28.
5. Botting R, Ayoub SS. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005 Feb;72(2):85-7. doi: 10.1016/j.plefa.2004.10.005
6. Graham GG, Davies MJ, Day RO, et al. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action,

Заключение

Основным направлением анальгетической терапии является использование препаратов, обладающих противовоспалительным действием. Традиционно в качестве симптоматического обезболивающего средства используются НПВП и локальные инъекции (реже – системное назначение) ГК. Но серьезный анальгетический потенциал есть у МТ и антицитокиновых ГИБП – ингибиторов ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6. Рациональное использование этих препаратов может уменьшить потребность в НПВП и ГК, устранив тем самым риск развития серьезных НР, связанных с последними. И хотя обычно МТ и ГИБП рассматриваются как средство патогенетической терапии аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний, есть опыт их использования для купирования боли при ОА и НБС.

Эффект МДПС («хондропротекторов») также следует рассматривать в контексте «мягкого» противовоспалительного действия. Хотя основная «точка приложения» этих препаратов – лечение ОА, тем не менее они все шире используются в комплексном лечении боли при хронической НБС.

Далеко не все лекарства, способные блокировать биологические эффекты медиаторов воспаления и боли, нашли практическое использование в качестве обезболивающих средств. Это касается ингибиторов ЛТЕ, брадикинина, субстанции P и др. С другой стороны, мы можем ожидать, что в ближайшее время арсенал анальгетической терапии существенно расширится за счет абсолютно новых классов лекарственных препаратов, таких как ингибиторы ФРН, селективные ингибиторы ПГЕ2-синтазы, искусственных аналогов резолвинов и др.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за представление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology.* 2013 Jun;21(3):201-32. doi: 10.1007/s10787-013-0172-x. Epub 2013 May 30.

7. Machado G, Maher C, Ferreira P, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ.* 2015 Mar 31;350:h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225
8. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
9. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(1):4-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23

10. McCormack PL. Celecoxib: a review of its use for symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Drugs*. 2011 Dec 24;71(18):2457-89. doi: 10.2165/11208240-000000000-00000
11. Collantes E, Curtis S, Lee K, et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Fam Pract*. 2002;3:10. doi: 10.1186/1471-2296-3-10
12. Tarp S, Bartels EM, Bliddal H, et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the C-reactive protein level in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum*. 2012 Nov;64(11):3511-21. doi: 10.1002/art.34644
13. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 17;(7):CD010952. doi: 10.1002/14651858.CD010952.pub2
14. Benhamou M, Gossec L, Dougados M. Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Mar;49(3):536-41. doi: 10.1093/rheumatology/kep393. Epub 2009 Dec 22.
15. Van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 16;(9):CD010120. doi: 10.1002/14651858.CD010120.pub2
16. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*. 2008 May 31;371(9627):1854-60. doi: 10.1016/S0140
17. Zweers M, de Boer T, van Roon J, et al. Celecoxib: considerations regarding its potential disease-modifying properties in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):239. doi: 10.1186/ar3437
18. Mehta V, Johnston A, Cheung R, et al. Intravenous parecoxib rapidly leads to COX-2 inhibitory concentration of valdecoxib in the central nervous system. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Mar;83(3):430-5. doi: 10.1038/sj.clpt.6100304. Epub 2007 Aug 8.
19. Nemeth CL, Ghasper ER, Harrell CS, et al. Meloxicam blocks neuroinflammation, but not depressive-like behaviors, in HIV-1 transgenic female rats. *PLoS One*. 2014 Oct 1;9(10):e108399. doi: 10.1371/journal.pone.0108399. eCollection 2014.
20. Redondo-Castro E, Navarro X. Chronic ibuprofen administration reduces neuropathic pain but does not exert neuroprotection after spinal cord injury in adult rats. *Exp Neurol*. 2014 Feb;252:95-103. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.11.008. Epub 2013 Nov 15.
21. Eisenach JC, Curry R, Rauck R, et al. Role of spinal cyclooxygenase in human postoperative and chronic pain. *Anesthesiology*. 2010 May;112(5):1225-33. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181d94dc0
22. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015 Jan 22;7:31-41. doi: 10.2147/DHPS.S71976. eCollection 2015.
23. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of non-steroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-47. doi: 10.18433/J3VW2F
24. Van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases – positive and adverse effects. *Arthritis Res Ther*. 2014 Nov 13;16 Suppl 2:S2. doi: 10.1186/ar4686
25. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):238-50 [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):238-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-238-250
26. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Mar 15;335(1):2-13. doi: 10.1016/j.mce.2010.04.005. Epub 2010 Apr 14.
27. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000189.
28. Friedman BW, Esses D, Solorzano C, et al. A randomized placebo-controlled trial of single-dose IM corticosteroid for radicular low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Aug 15;33(18):E624-9. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181822711
29. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Khadrawi T, Helmii M. Effect of low-dose oral prednisolone on symptoms and systemic inflammation in older adults with moderate to severe knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2014 Jan;41(1):53-9. doi: 10.3899/jrheum.130199. Epub 2013 Dec 1.
30. Hameed F, Ihm J. Injectable medications for osteoarthritis. *PM R*. 2012;4(5 Suppl):75-81. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.02.010
31. Habib G, Saliba W, Nashashibi M. Local effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol*. 2010;29(4):347-56. doi: 10.1007/s10067-009-1357-y
32. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2010 Nov 20;376(9754):1751-67. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61160-9. Epub 2010 Oct 21.
33. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
34. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: Clinical Guidelines]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010].
35. Bjordal J, Klovning A, Ljunggren A, Slordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007 Feb;11(2):125-38. doi: 10.1016/j.ejpain.2006.02.013. Epub 2006 May 8.
36. McCabe PS, Maricar N, Parkes MJ, et al. The efficacy of intra-articular steroids in hip osteoarthritis: A systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Apr 30. pii: S1063-4584(16)30056-5. doi: 10.1016/j.joca.2016.04.018. [Epub ahead of print].
37. Jü ni P, Hari R, Rutjes AW, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 22;10:CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.pub3
38. Farooq M, Devitt A. Perceived efficacy and risks of infection following intra-articular injections: a survey of orthopaedic surgeons. *Ir J Med Sci*. 2005;174(1):26-32. doi: 10.1007/BF03168515
39. Charalambous C, Tryfonidis M, Sadiq S, et al. Septic arthritis following intraarticular glucocorticoid injection of the knee – a survey of current practice regarding antiseptic technique used during intra-articular glucocorticoid injection of the knee. *Clin Rheumatol*. 2003;22:386-90. doi: 10.1007/s10067-003-0757-7
40. Younes M, Neffati F, Touzi M, et al. Systemic effects of epidural and intra-articular glucocorticoid injections in diabetic and non-diabetic patients. *Joint Bone Spine*. 2007 Oct;74(5):472-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.10.009. Epub 2007 Jul 6.
41. Moon HJ, Choi KH, Lee SI, et al. Changes in blood glucose and cortisol levels after epidural or shoulder intraarticular glucocorticoid injections in diabetic or nondiabetic patients. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014 May;93(5):372-8. doi: 10.1097/PHM.0000000000000001
42. Chou R, Hashimoto R, Friedly J, et al. Pain management injection therapies for low back pain [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Mar. AHRQ Technology Assessments.

43. Pinto RZ, Maher CG, Ferreira ML, et al. Epidural corticosteroid injections in the management of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012 Dec 18;157(12):865-77. doi: 10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00564
44. Staal JB, de Bie RA, de Vet HC, et al. Injection therapy for subacute and chronic low back pain: an updated Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009 Jan 1;34(1):49-59. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181909558
45. Ter Meulena B, Weinstein H, Ostelob R, Koehler P. The epidural treatment of sciatica: its origin and evolution. *Eur Neurol.* 2016;75:58-64. doi: 10.1159/000443729
46. Pountos I, Panteli M, Walters G, et al. Safety of epidural corticosteroid injections. *Drugs R D.* 2016 Mar;16(1):19-34. doi: 10.1007/s40268-015-0119-3
47. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8-26 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The role of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):8-26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
48. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(4):421-33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
49. Inoue K, Yuasa H. Molecular basis for pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in rheumatoid arthritis therapy. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;29(1):12-9. doi: 10.2133/dmpk.DMPK-13-RV-119. Epub 2013 Nov 26.
50. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 10;(6):CD000957. doi: 10.1002/14651858.CD000957.pub2
51. Li D, Yang Z, Kang P, Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Jun;45(6):656-62. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.004. Epub 2015 Dec 1.
52. Kalunian KC. Current advances in therapies for osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 May;28(3):246-50. doi: 10.1097/BOR.0000000000000273
53. Wenham C, Grainger AJ, Hensor EM, et al. Methotrexate for pain relief in knee osteoarthritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford).* 2013 May;52(5):888-92. doi: 10.1093/rheumatology/kes386. Epub 2013 Jan 7.
54. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Arden NK, et al. Pain reduction with oral methotrexate in knee osteoarthritis, a pragmatic phase III trial of treatment effectiveness (PROMOTE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015 Mar 4;16:77. doi: 10.1186/s13063-015-0602-8
55. Насонов ЕЛ. Прогресс ревматологии в начале XXI века. Современная ревматология. 2014;8(3):4-8 [Nasonov EL. Progress in rheumatology in the early 21st century. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;8(3):4-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-4-8
56. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernyye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
57. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs – a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes.* 2014 Jul 3;12:102. doi: 10.1186/1477-7525-12-102
58. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009 Mar 15;61(3):344-52. doi: 10.1002/art.24096
59. Pimentel D, El Abd O, Benyamin R, et al. Anti-tumor necrosis factor antagonists in the treatment of low back pain and radiculopathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician.* 2014 Jan-Feb;17(1):E27-44.
60. Miller CG, Guermazi A, Roemer F. The current status of imaging in anti-NGF clinical trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Jan;23 Suppl 1:S3-7. doi: 10.1016/j.joca.2014.09.002
61. Ekman EF, Gimbel JS, Bello AE, et al. Efficacy and safety of intravenous tanezumab for the symptomatic treatment of osteoarthritis: 2 randomized controlled trials versus naproxen. *J Rheumatol.* 2014 Nov;41(11):2249-59. doi: 10.3899/jrheum.131294. Epub 2014 Oct 1.
62. Spierings EL, Fidelholtz J, Wolfram G, et al. A phase III placebo- and oxycodone-controlled study of tanezumab in adults with osteoarthritis pain of the hip or knee. *Pain.* 2013 Sep;154(9):1603-12. doi: 10.1016/j.pain.2013.04.035. Epub 2013 Apr 22.
63. Kan SL, Li Y, Ning GZ, et al. Tanezumab for patients with osteoarthritis of the knee: A meta-analysis. *PLoS One.* 2016 Jun 13;11(6):e0157105. doi: 10.1371/journal.pone.0157105. eCollection 2016.
64. Leite VF, Buehler AM, El Abd O, et al. Anti-nerve growth factor in the treatment of low back pain and radiculopathy: A systematic review and a meta-analysis. *Pain Physician.* 2014;17:45-60.
65. Алексеева ЛИ. Препараты замедленного действия в лечении остеоартроза. Русский медицинский журнал. 2012;(7):389-94 [Aleksееva LI. Slow-acting drugs in the treatment of osteoarthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2012;(7):389-94 (In Russ.)].
66. Au R, Au A, Rashmir-Raven A, Frondoza C. Inhibition pro-inflammatory gene expression in chondrocytes, monocytes, and fibroblasts by combination of avocado soybean unsaponifiables, glucosamine and chondroitin sulfate. *FASEB.* 2007;21(6):702-7.
67. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades T, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD002946. doi: 10.1002/14651858.cd002946.pub2
68. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med.* 2007;146(8):580-90. doi: 10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00009
69. Fidelix T, Soares B, Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD005117. doi: 10.1002/14651858.cd005117.pub2
70. Christensen R, Bartels E, Astrup A, Liddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(4):399-408. doi: 10.1016/j.joca.2007.10.003
71. Singh G, Alekseeva L, Alexeev V, Triadafilopoulos G. Glucosamin-chondroitin sulfate reduces pain, disability and NSAID consumption in patients with chronic low back pain: a large, community-based, pilot, open prospective observational study. EULAR; 2013, SAT0419.
72. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ. Оценка переносимости диациреина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе). Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):169-74 [Karateev AE, Alekseeva LI. Estimation of diacerein tolerability in real clinical practice: Results of the

- RACADA (Retrospective Assessment of Clinical Aspects of using Diaflex in osteoArthritis). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):169-74 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2015-169-174
73. Kulkarni SK, Singh VP. Licofelone: the answer to unmet needs in osteoarthritis therapy? *Curr Rheumatol Rep*. 2008 Jan;10(1):43-8. doi: 10.1007/s11926-008-0008-7
 74. Bertolini A, Ottani A, Sandrini M. Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacol Res*. 2001 Dec;44(6):437-50. doi: 10.1006/phrs.2001.0872
 75. Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Bias P, et al. Protective effects of licofelone, a 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibitor, versus naproxen on cartilage loss in knee osteoarthritis: a first multicentre clinical trial using quantitative MRI. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):938-47. doi: 10.1136/ard.2008.088732. Epub 2008 Jul 23.
 76. Kawaguchi A, Sugimoto K, Fujimura A. Preventive effect of platelet-activating factor antagonist, Y-24180, against cyclosporine-induced acute nephrotoxicity. *Life Sci*. 2001 Jan 26;68(10):1181-90. doi: 10.1016/S0024-3205(00)01028-6
 77. Thurmond RL, Desai PJ, Dunford PJ, et al. A potent and selective histamine H4 receptor antagonist with anti-inflammatory properties. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004 Apr;309(1):404-13. doi: 10.1124/jpet.103.061754. Epub 2004 Jan 13.
 78. Cowden JM, Yu F, Banie H, et al. The histamine H4 receptor mediates inflammation and Th17 responses in preclinical models of arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):600-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203832
 79. Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015;55:533-52. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124701. Epub 2014 Oct 8.
 80. Gang Yao, Tingmin Yu, Ximei Han, et al. Therapeutic effects and safety of olcegepant and telcegepant for migraine: A meta-analysis. *Neural Regen Res*. 2013 April 5;8(10):938-47. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.10.009
 81. Bigal ME, Walter S, Rapoport AM. Therapeutic antibodies against CGRP or its receptor. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Jun;79(6):886-95. doi: 10.1111/bcp.12591
 82. O'Byrne PM. Asthma treatment: antileukotriene drugs. *Can Respir J*. 1998 Jul-Aug;5 Suppl A:64A-70A.
 83. Cingi C, Muluk N, Ipci K, Sahin E. Antileukotrienes in upper airway inflammatory diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015 Nov;15(11):64. doi: 10.1007/s11882-015-0564-7
 84. Deeks ED. Icatibant. *Drugs*. 2010;70(1):73-81. doi: 10.2165/11204500-000000000-00000
 85. Tricco AC, Soobiah C, Blondal E, et al. Comparative safety of serotonin (5-HT3) receptor antagonists in patients undergoing surgery: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med*. 2015 Jun 18;13:142. doi: 10.1186/s12916-015-0379-3
 86. Liu M, Zhang H, Du BX, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists in preventing postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 May;94(19):e762. doi: 10.1097/MD.0000000000000762
 87. Ogawa S, Awaga Y, Takashima M, et al. Knee osteoarthritis pain following medial meniscectomy in the nonhuman primate. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Jul;24(7):1190-9. doi: 10.1016/j.joca.2016.02.006. Epub 2016 Mar 2.
 88. Iyer JP, Srivastava PK, Dev R, et al. Prostaglandin E(2) synthase inhibition as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets*. 2009 Jul;13(7):849-65. doi: 10.1517/14728220903018932
 89. Mbalaviele G, Pauley AM, Shaffer AF, et al. Distinction of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) inhibition from cyclooxygenase-2 inhibition in cells using a novel, selective mPGES-1 inhibitor. *Biochem Pharmacol*. 2010 May 15;79(10):1445-54. doi: 10.1016/j.bcp.2010.01.003. Epub 2010 Jan 11.
 90. Ganesh T. Prostanoid receptor EP2 as a therapeutic target. *J Med Chem*. 2014 Jun 12;57(11):4454-65. doi: 10.1021/jm401431x. Epub 2013 Dec 4.
 91. Sugita R, Kuwabara H, Kubota K, et al. Simultaneous inhibition of PGE2 and PG12 signals is necessary to suppress hyperalgesia in rat inflammatory pain models. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:9847840. doi: 10.1155/2016/9847840. Epub 2016 Jul 13.
 92. Headland SE, Norling LV. The resolution of inflammation: Principles and challenges. *Semin Immunol*. 2015 May;27(3):149-60. doi: 10.1016/j.smim.2015.03.014. Epub 2015 Apr 22.
 93. Serhan CN, Dalli J, Colas RA, et al. Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1851(4):397-413. doi: 10.1016/j.bbali.2014.08.006. Epub 2014 Aug 17.
 94. Cholkar K, Gilger BC, Mitra AK. Topical delivery of aqueous micellar resolvin E1 analog (RX-10045). *Int J Pharm*. 2016 Feb 10;498(1-2):326-34. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.12.037. Epub 2015 Dec 17.

Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17

Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов;
nasonov@iramn.ru

Contact:
Evgeny Nasonov;
nasonov@iramn.ru

Поступила 14.11.16



Насонов Евгений Львович – научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, академик РАН, профессор, докт. мед. наук

В последние годы большое внимание привлечено к Th17-клеткам, синтезирующим интерлейкин 17 (ИЛ17), в отличие от Th1- и Th2-клеток, «маркерными» цитокинами которых являются соответственно интерферон γ (ИФН γ) и ИЛ4. Полагают, что именно патологическая активация и экспансия Th17-клеток играют ведущую роль в развитии широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) человека, включая ревматоидный артрит (РА), псориаз, анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), воспалительные заболевания кишечника, системную красную волчанку, которые ранее рассматривались как Th1-зависимые заболевания, связанные в первую очередь с гиперпродукцией ИЛ2 и ИФН γ . Это послужило мощным стимулом для разработки новых генно-инженерных биологических препаратов, механизм действия которых основан на блокировании патологических эффектов ИЛ17, других связанных с активацией Th17-клеток цитокинов, или «малых молекул», интерферирующих с факторами транскрипции, регулирующими синтез этих цитокинов. В обзоре обсуждаются современные исследования, касающиеся механизмов регуляции образования и функциональной активности цитокинов семейства ИЛ17, и доказательства значения этих цитокинов в патогенезе ИВЗ. Особое внимание уделяется клинической эффективности и безопасности моноклональных антител к ИЛ17А – препарату секукинумаб – при псориазе, ПсА, АС и РА.

Ключевые слова: ось ИЛ17/ИЛ23; интерлейкин 17; псориаз; псориатический артрит; анкилозирующий спондилит; ревматоидный артрит.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68-86.

NEW POSSIBILITIES OF PHARMACOTHERAPY FOR IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: A FOCUS ON INHIBITORS OF INTERLEUKIN-17

Nasonov E.L.^{1,2}

In recent years, more attention has been focused on Th17 cells that synthesize interleukin-17 (IL-17) in contrast to Th1 and Th2 cells, the marker cytokines of which are interferon- γ (IFN- γ) and IL-4, respectively. It is precisely these pathological activation and expansion of Th17 cells that are supposed to play a key role in the development of a wide spectrum of human immunoinflammatory diseases (IIDs), including rheumatoid arthritis (RA), psoriasis, ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA), inflammatory bowel disease, and systemic lupus erythematosus, which were previously considered as Th1-dependent diseases associated primarily with the hyperproduction of IL-2 and IFN- γ . This has served as a powerful stimulus to design new biological agents, the mechanism of action of which is based on blocking the pathological effects of IL-17, others associated with the activation of Th17 cells of cytokines, or small molecules interfering with transcription factors that regulate the synthesis of these cytokines. This review discusses current studies of the mechanisms regulating the formation and functional activity of IL-17 family cytokines, as well as evidence of the importance of these cytokines in the pathogenesis of IIDs. Special attention is paid to the clinical efficacy and safety of anti-IL-17A monoclonal antibody secukinumab used to treat psoriasis, PsA, AS, and RA.

Key words: IL-17/IL-23 axis; interleukin 17; psoriasis; psoriatic arthritis; ankylosing spondylitis; rheumatoid arthritis.
For reference: Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):68-86 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-68-86>

По современным представлениям, центральным этапом регуляции приобретенного иммунитета, играющего фундаментальную роль в защите организма от потенциально патогенных факторов внешней (и внутренней) среды, является дифференцировка наивных CD4+ Т-клеток в Т-хелперные (helper) клетки (Th), которые синтезируют широкий спектр цитокинов, координирующих иммунный ответ. Около 20 лет назад T.R. Mosmann и R.L. Coffman [1] сформулировали чрезвычайно плодотворную концепцию о существовании двух основных субпопуляций этих клеток – Th1 и Th2, первые из которых индуцируют клеточный иммунный ответ в отношении внутриклеточных (вирусы, бактерии) инфекций и участвуют в развитии хронического (аутоиммунного) воспаления, в то время как вторые – в отношении внеклеточных инфекционных агентов (бактерии, паразиты, включая гельминты), токсинов и аллергии. В дальнейшем были идентифицированы другие субпопуляции CD4+ Т-клеток, каждая из которых занимает определенное место в спектре физиологических механизмов иммунной защиты или иммунопатогенеза иммуновоспалительных заболеваний человека (ИВЗ), злокачественных новообразований и, возможно, других патологических состояний (рис. 1).

Наибольшее внимание привлечено к Th17-клеткам, синтезирующим интерлейкин 17 (ИЛ17), в отличие от Th1- и Th2-клеток, «маркерными» цитокинами которых являются соответственно интерферон γ (ИФН γ)

и ИЛ4 [2]. Полагают, что именно патологическая активация и экспансия Th17-клеток играет ведущую роль в развитии широкого спектра ИВЗ, включая ревматоидный артрит (РА), псориаз, анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), системную красную волчанку (СКВ), которые ранее рассматривались как Th1-зависимые заболевания, связанные в первую очередь с гиперпродукцией ИЛ2 и ИФН γ [3]. Более того, в последние годы обсуждается участие Th17-клеток в канцерогенезе, атопии, атерогенезе, трансплантационном иммунитете, ожирении и др. [3]. Это послужило мощным стимулом для разработки новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), механизм действия которых основан на блокировании патологических эффектов ИЛ17, других связанных с активацией Th17-клеток цитокинов, или «малых молекул», интерферирующих с факторами транскрипции, регулирующими синтез этих цитокинов [3].

ИЛ17, ранее идентифицированный как цитотоксический ассоциированный с Т-лимфоцитами антиген 8 человека (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 8) [4], был открыт в 1995 г. [5]. Семейство ИЛ17-цитокинов включает 6 основных лигандов: ИЛ17А, ИЛ17В, ИЛ17С, ИЛ17D, ИЛ17Е (ИЛ25) и ИЛ17F (табл. 1) [6]. ИЛ17А – димерный гликопротеин (молекулярная масса 15 кДа), состоит из 155 аминокислот. Он является основным представителем структурно близких ИЛ17-цитокинов, в пер-

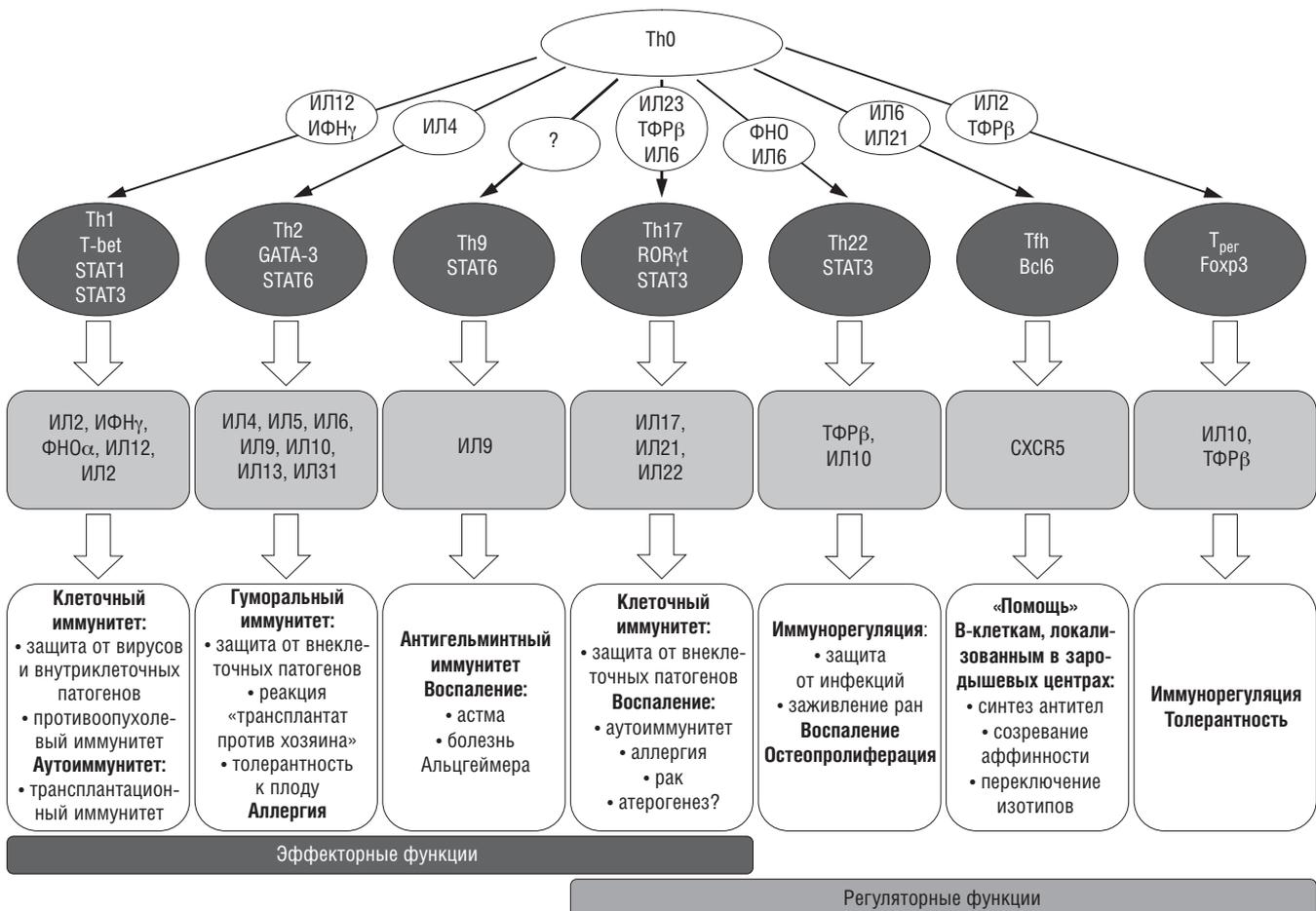


Рис. 1. Основные субпопуляции CD4+ Т-хелперных лимфоцитов

Таблица 1 Функциональная характеристика цитокинов семейства ИЛ17

Цитокины	Синонимы	Основные клетки, синтезирующие ИЛ17	Основные эффекторные функции ИЛ17
ИЛ17А/ ИЛ17F	CTLA8	Th17, $\gamma\delta$ T-клетки, ROR γ t+ILC, тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы, кератиноциты, iNKT и др.	Синтез ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ11, CXCL1, Г-КСФ, ГМ-КСФ, антимикробные пептиды, пептиды, активация NF- κ B, MAPK сигнальных путей, нейтрофилов
ИЛ17В	ИЛ20, NIRF		
ИЛ17С	CX2	Эпителиальные клетки	Синтез антимикробных пептидов
ИЛ17D	ИЛ27		
ИЛ17Е	ИЛ25	Th17, эозинофилы, базофилы	Синтез ИЛ4, ИЛ5, ИЛ13, IgE, эотоксина, эозинофилия, базофилия

Примечание. NIRF – neuronal interleukin 17-related factor; iNKT – invariant natural killer T; ILC – innate lymphoid cells; CXCL1 – chemokine (C-X-C motif) ligand 1; Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; NF- κ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; MAPK – митоген-активированная протеин-киназа.

вую очередь ИЛ17F, который имеет 50% гомологию с ИЛ17А. Гомология с другими представителями семейства ИЛ17 варьирует от 20 до 50%, что определяет как сходство, так и различия их биологических эффектов. В кровяном русле ИЛ17А циркулирует в виде гомодимера, состоящего из двух цепей ИЛ17А, или гетеродимера ИЛ17А/ИЛ17F. Наиболее мощной «провоспалительной» активностью обладает ИЛ17А, который является «маркерным» цитокином семейства ИЛ17. Наряду с ИЛ17А, ИЛ17В, ИЛ17С и ИЛ17D также классифицируются как «провоспалительные» цитокины, хотя их значение в раз-

витии воспаления изучено недостаточно. ИЛ17Е (известный также как ИЛ25) имеет самую слабую гомологию с ИЛ17А и участвует в генерации Th2-клеток.

Семейство рецепторов ИЛ17 (ИЛ17R) впервые было идентифицировано в 1995 г. и рассматривается как уникальный тип рецепторов, которые по структуре отличаются от других рецепторов цитокинов (рис. 2) [7]. В него входят 5 субъединиц, ИЛ17РА → ИЛ17РЕ, которые имеют общий трансмембранный домен. При этом ИЛ17А, ИЛ17F и ИЛ17А/А/F с различной аффинностью связываются с одним и тем же рецепторным комплек-

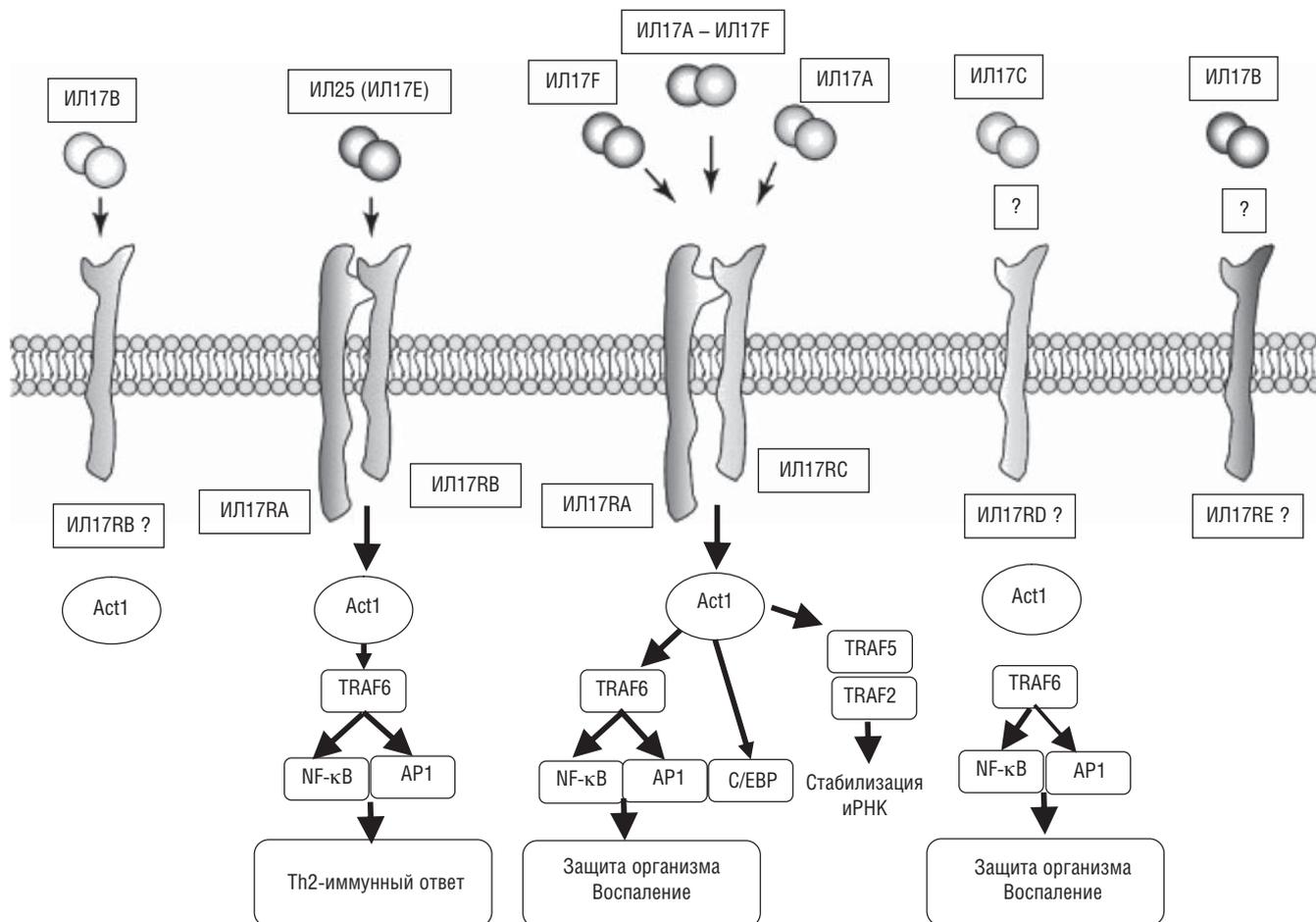


Рис. 2. Характеристика рецепторов и сигнализации ИЛ17. ACT1 – активатор NF- κ B; AP1 – активаторный белок 1; TRAF – фактор, ассоциированный с рецептором ФНО (TNF receptor-associated factor); C/EBP – CCAAT-enhancer-binding protein

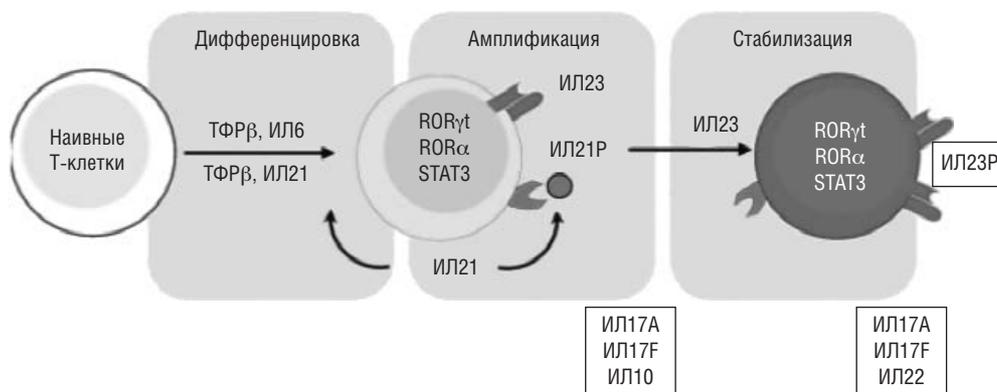


Рис. 3. Стадии формирования «патогенных» Th17-клеток. Активация наивных Т-клеток в присутствии ТФРβ инициирует дифференцировку Th17-клеток. Th17-клетки начинают синтезировать ИЛ21, который «амплифицирует» образование Th17-клеток по «аутокринному» пути. ИЛ21 индуцирует экспрессию ИЛ23-рецепторов на дифференцирующихся Th17-клетках, делая их «чувствительными» к ИЛ23-сигнализации. ИЛ23 стабилизирует фенотип Th17, которые начинают синтезировать ИЛ17А, ИЛ17F, ИЛ22, тем самым обеспечивая выполнение Th17-клетками эффекторных функций

сом, состоящим из субъединиц ИЛ17РА и ИЛ17РС. ИЛ17РА является субъединицей ИЛ25Р, включающего ИЛ17РА и ИЛ17РВ. Полагают, что блокада ИЛ17РА потенциально может подавлять «антивоспалительный» эффект, опосредуемый ИЛ17Е (ИЛ25) [8], что, вероятно, может негативно влиять на эффективность моноклональных антител (МАТ) к ИЛ17-рецепторам. Связывание ИЛ17 с соответствующим рецептором приводит к «сборке» адаптерных белков (АСТ, TRAF), регулирующих активацию важнейших сигнальных путей, в том числе факторов транскрипции – NF-κВ, С/ЕВР (ССАТ/enhancer-binding proteins) и AP1 (activation protein-1) и др., регулирующих функцию генов «провоспалительных» цитокинов [6, 7].

Дифференцировка и пролиферация Th17-клеток, впервые клонированных из синовиальной ткани пациентов, страдающих РА, в 1999 г. [9], включает несколько стадий (инициация, амплификация и стабилизация),

и регулируется различными цитокинами и факторами роста (рис. 3, табл. 2). В отличие от ИЛ12, который был идентифицирован как ключевой цитокин, индуцирующий синтез ИФНγ, характеризующего Th1-тип иммунного ответа, активация Th17-иммунного ответа ассоциируется с другим цитокином – ИЛ23 [10]. Напомним, что ИЛ23 и ИЛ12 являются членами семейства ИЛ12-цитокинов, имеют гетеродимерную структуру и несут общую субъединицу (р40). ИЛ23 состоит из р40- и р19-субъединиц и действует посредством ИЛ12Рβ1 и ИЛ23Р, а ИЛ12 состоит из р40 и р35. Хотя ИЛ12 и ИЛ23 представляют собой близкие по структуре цитокины, они обладают различной функциональной активностью, регулируя поляризацию иммунного ответа по Th1- и Th17-типу соответственно [11]. Ведущий этап функционирования Th17-клеток заключается в связывании ИЛ23 с соответствующим рецептором и составляет основу так называемой оси ИЛ23/ИЛ17, активация которой определяет патогенный

Таблица 2 Основные цитокины, регулирующие дифференцировку Th17-клеток и синтезируемые Th17-клетками

Дифференцировка Th17-клеток	Ингибция дифференцировки Th17-клеток	Функциональная активность цитокинов, синтезируемых Th17-клетками или регулирующих их функцию
ИЛ23	ИФНγ	ИЛ17А • Регуляция локального воспаления тканей посредством координации экспрессии «провоспалительных» и «нейтрофильных» цитокинов и хемокинов ИЛ17F • Рекрутирование нейтрофилов и иммунный ответ на внеклеточные патогены
ИЛ6	ИЛ2	ИЛ21 • Усиление пролиферации Th17 посредством индукции экспрессии ИЛ23Р
ТФРβ	ИЛ4	ИЛ22 • Синтез антимикробных пептидов и экспрессия «провоспалительных» цитокинов кератиноцитами и другими негемопоэтическими клетками
ИЛ1β	ИЛ27	ИЛ26 • Усиление Th17 «провоспалительного» ответа эпителиальными клетками ГМ-КСФ • Усиление провоспалительной функции Th17-клеток • Дифференцировка M1 (воспалительных) макрофагов MIP3α • Лиганд CCR6 ФНОα • Плейотропный активатор и регулятор иммунитета, активирующий Th17-клетки и действующий синергично с ИЛ17

Примечание. CCR6 (C chemokine receptor type 6; CD196) – C-С рецептор хемокина 6; IRF4 (interferon regulatory factor 4) – регуляторный фактор ИФН4.

потенциал Th17-клеток [12]. В присутствии ИЛ21 и ИЛ6, а также, вероятно, трансформирующего фактора роста β (ТФР β), которые инициируют дифференцировку Th0-в Th17-клетки и экспрессию ИЛ23Р, ИЛ23 индуцирует активацию основного фактора транскрипции Th17-клеток – RORt (retinoic acid-receptor-related orphan receptor) или RORC у человека. К другим факторам транскрипции, в большей или меньшей степени связанным с активацией оси ИЛ23/ИЛ17, относятся STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) – Jak2/tyk2, IRF4 (interferon regulatory factor 4), AHR (aryl hydrocarbon receptor), BATF (basic leucine zipper transcription factor ATF-like), Runx1 (runt-related transcription factor 1) и др. [12]. Примечательно, что ROR γ t не только контролирует экспрессию Th17-специфических генов, но и подавляет экспрессию ряда белков, характерных для других Т-клеточных субпопуляций. Существенную роль в регуляции функциональной активности Th17-клеток играют CD4⁺ Т-регуляторные клетки (T_{рег}), баланс между которыми лежит в основе иммунного гомеостаза и толерантности. T_{рег}, ингибируя экспрессию RORt, подавляют образование Th17-клеток, но под влиянием «провоспалительных» цитокинов могут трансформироваться в Th17-клетки – так называемый феномен «пластичности» Th17/T_{рег} [13]. Важным цитокином, связанным с активацией оси ИЛ23/ИЛ17, является ИЛ22 (член семейства ИЛ10-цитокинов), который синтезируется особой популяцией Т-клеток, так называемыми Th22-клетками, а также Th17-клетками и другими клетками, участвующими в реакциях врожденного иммунитета [14]. С одной стороны, ИЛ22 проявляет синергические эффекты с ИЛ17 и ФНО α в отношении развития воспаления, а с другой – играет важную роль в защите тканей от повреждения (в том числе инфекционными агентами) и в процессах заживления и регенерации. Примечательно, что ИЛ22 предотвращает образование Foxp3⁺ T_{рег} и индуцирует резистентность эффекторных Т-клеток к иммуносупрессии, опосредованной T_{рег}.

Следует особо подчеркнуть, что, наряду с Th17-клетками, ИЛ17 синтезируются многими клеточными популяциями, которые локализованы в различных тканях (легкие, слизистая оболочка кишечника, кожа и др.) и участвуют в регуляции не приобретенного, а врожденного иммунитета. К ним относятся CD8⁺ Т-клетки, RORt Т-клетки, инвариантные естественные киллерные клетки (invariant natural killer T – iNKT), инвариантные Т-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой (mucosal-associated invariant T – MAIT), хелперные Т-клетки и естественные киллерные клетки (ЕКК), экспрессирующие иммуноглобулиноподобный рецептор киллерные клетки (killer cell immunoglobulin like receptor – KID3DL2), естественные Th17-клетки, лимфоидные тканевые индьюсерные клетки (Lymphoid tissue inducer – LTi), врожденные лимфоидные клетки группы 3 (group 3 innate lymphoid cells – ILC3), а также макрофаги, нейтрофилы и тучные клетки [15].

ИЛ17 оказывает разнообразные (плейотропные) эффекты на различные клеточные популяции, что и определяет фундаментальное физиологическое (защиты от инфекций) и патофизиологическое (хроническое иммунное) воспаление этого цитокина. Основная физиологическая функция Th17-клеток и ИЛ17 – иммунная защита организма от внеклеточных бактериальных и гриб-

ковых инфекций, проникающих в организм человека через эпителиальный и слизистый барьеры [16]. Примером важной роли ИЛ17 в противоинфекционном иммунитете является гипер-IgE-синдром (связан с генетической мутацией гена *STAT3*), при котором увеличение чувствительности к инфекции *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* тесно связано с дефектом Th17-клеток. Развитие хронического слизисто-кожного кандидоза (инфекционное заболевание кожи, вызываемое чаще всего *S. albicans*) обусловлено генетическим дефектом ИЛ17РА, ИЛ17F, Act1, ИЛ17РС и RORC и синтезом аутоантител к ИЛ17А, ИЛ17F и ИЛ22, блокирующих их защитную функцию.

ИЛ17А (а также ИЛ17F), связываясь с ИЛ17R, экспрессирующимися на клетках, участвующих в развитии воспаления (эндотелии сосудов, макрофагах, фибробластах, остеобластах, хондроцитах и др.) [17], индуцирует продукцию «провоспалительных» цитокинов и хемокинов (табл. 3). Следует, однако, подчеркнуть, что сам по себе ИЛ17 обладает относительно слабой активностью, но проявляет мощное синергическое действие с другими цитокинами (ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ22, ИФН γ , ГМ-КСФ) в отношении как индукции синтеза других «провоспалительных» цитокинов, так и последствий хронического воспаления в целом. Особое значение может иметь синергизм между ИЛ17 и ФНО α . Имеются данные о том, что ИЛ17 стабилизирует иРНК ФНО α , тем самым усиливая его синтез, индуцирует экспрессию ФНО α -рецепторов типа II на различных клетках, участвующих в ФНО-зависимом воспалении [3].

Значение оси ИЛ23/ИЛ17 в развитии иммуновоспалительных ревматических заболеваний

Как уже отмечалось, в настоящее время получены убедительные данные о важной роли Th17-иммунного ответа в патогенезе широкого круга ИВЗ человека [3, 17–19].

Псориаз

Псориаз – наиболее частое ИВЗ человека, характеризующееся высокой частотой коморбидных заболеваний, включающих кардиоваскулярную патологию и сахарный диабет, метаболический синдром, депрессию, а возможно и ПсА, в рамках так называемой псориазической болезни [20, 21]. Характерными чертами псориаза являются пролиферация кератиноцитов и аккумуляция в пораженной коже иммунных клеток (Т-клетки, макрофаги, лейкоциты) и миелоидных (CD11⁺) дендритных клеток (ДК), которые участвуют в поляризации иммунного ответа как по Th17-, так и по Th1-типу [22–24]. Эти клетки вырабатывают широкий спектр цитокинов, которые, действуя на кератиноциты и другие кожные резидентные клетки, индуцируют гиперпролиферацию эпидермиса, неоангиогенез и воспаление кожи в целом. Уникальное место в иммунопатогенезе псориаза занимают два аутоантигена: кателицидин (cathelicidin/LL-37) и ADAMTS-подобный белок 5 [25, 26], презентация которых ДК индуцирует синтез ИЛ23. В коже пациентов с псориазом отмечено увеличение содержания Th17-клеток, $\gamma\delta$ T-клеток, ILC3-клеток, клеток – ЕК, тучных клеток, синтезирующих ИЛ17, ИЛ23, ИЛ22, ИЛ23Р и ФНО α [27]. Интегральное и индивидуальное действие ИЛ17, ИЛ22 и ФНО α на кератиноциты приводит к индукции

Таблица 3 Цитокины и другие медиаторы, индуцируемые ИЛ17

	Медиаторы	Клетки
Цитокины	ИЛ6	Хондроциты, кератиноциты, фибробласты, синовиоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, миофибробласты, астроциты
	ФНО α	Макрофаги
	ИЛ1 β	Макрофаги, хондроциты, астроциты, синовиоциты
	ИЛ10	Макрофаги
	ИЛ12	Макрофаги
	ГМ-КСФ	Фибробласты, синовиоциты
Хемокины	ИЛ8 (CXCL8)	Кератиноциты, фибробласты, синовиоциты, эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, панацинарные миофибробласты толстого кишечника и поджелудочной железы
	GRO α (CXCL1)	Синовиоциты, эпителиальные клетки, хондроциты
	CINC	Интерстициальные эпителиальные клетки
	MIP2 (CXCL2)	Синовиоциты, эпителиальные клетки
	CXCL5	Хондроциты
	RANTES (CCL5)	Эндотелиальные клетки
	MIP3 (CCL20)	Синовиоциты
Другие	Комплемент 3	Кожные фибробласты, субэпителиальные миофибробласты толстого кишечника
	Фактор В	Кожные фибробласты
	TLR 2,4,9	Синовиоциты
	ICAM-1	Фибробласты кожи, кератиноциты
	NO	Хондроциты, эпителиальные клетки
	ПГЕ2	Макрофаги, хондроциты, синовиоциты

транскрипции генов, кодирующих синтез антимикробных белков (S100A7) и пептидов (LL-37 – кателицидин), а также «провоспалительных» медиаторов – хемокинового лиганда 20 (CCL20), CXCL1,2,3,8, ИЛ19, ИЛ20, ИЛ15, ИЛ36. Развитие гиперплазии эпидермиса и пролиферация сосудов обусловлены действием как цитокинов (ИЛ22, ИЛ19, ИЛ36), так и «классических» факторов роста, таких как эпидермальный фактор роста, ТФР, фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелия и тромбоцитарный фактор роста. Примечательно, что по данным генетических исследований носительство специфического одноцепочечного полиморфизма генов *ИЛ23Р* и *ИЛ22В* ассоциируется с «чувствительностью» к развитию псориаза, что сближает псориаз с другими заболеваниями, связанными с активацией оси ИЛ23/ИЛ17.

Спондилоартриты и псориазический артрит

Спондилоартриты (SpA) – гетерогенная группа заболеваний, включающая АС, ПсА, реактивные артриты и артриты, связанные с ВЗК [28]. Примечательно, что по современной «ревматологической» классификации ПсА, который развивается как минимум у трети пациентов, страдающих псориазом, относится к заболеваниям из группы SpA, но, несмотря на развитие спондилита, энтезита и дактилита, характерных для SpA, фенотипически отличается от SpA. Существует мнение, что псориаз без поражения суставов и ПсА следует рассматривать как варианты развития «псориазической болезни», различия между которыми определяются «профилем» синтеза цитокинов и генетическими факторами [21]. В любом случае, наряду с псориазом, АС и ПсА являются классическими примерами заболеваний, патогенез которых связан с активацией оси ИЛ23/ИЛ17 [29–33].

Как и при псориазе, отмечена связь между развитием ПсА и носительством однонуклеотидного (протективного) полиморфизма генов, кодирующих ИЛ23R и ИЛ23, а также полиморфизмом гена *ACT1* (TRAF3IP2), участвующего в сигнализации, опосредуемой ИЛ17R [34, 35].

В пораженной коже и синовиальной оболочке пациентов с ПсА отмечено увеличение экспрессии ИЛ12p19–ИЛ23Р, ИЛ17А–ИЛ17Р. В опытах *in vitro* было показано, что ИЛ17 индуцирует гиперпродукцию ИЛ6, ИЛ8 и матриксной металлопротеиназы 3 (ММП3) синовиоцитами, изолированными из суставов пациентов с ПсА. В периферической крови пациентов с псориазом и ПсА отмечено увеличение количества ИЛ17+ клеток и CD22+CD4+ клеток. Имеются данные о корреляции между содержанием другой субпопуляции ИЛ17-клеток – CD8+ – в синовиальной ткани, активностью воспаления и выраженностью деструкции суставов. В синовиальной жидкости у больных ПсА отмечено увеличение содержания Th17-клеток и концентрации ИЛ17, ИЛ17Р, ИЛ23, коррелирующей с тяжестью артрита.

АС – основной представитель группы SpA, кардинальной чертой которого является поражение осевого скелета, связанного с развитием воспаления мест прикрепления связок к позвоночнику и крестцово-подвздошных суставов (энтезисов) [28]. В отличие от РА и ПсА, для которых характерна деструкция костной ткани, уникальной чертой АС является образование новой костной ткани [33]. Наряду со строго доказанной ролью HLA-B27 при АС, в недавних исследованиях была продемонстрирована связь между полиморфизмом гена, кодирующего ИЛ23Р, и предрасположенностью к развитию АС [34, 35]. Широкомасштабный скрининг генома позволил установить, что носительство варианта ИЛ23Р rs11209026 (arg381Gln) предотвращает развитие АС и ассоциируется со снижением фосфорилирования STAT3 и синтеза ИЛ17. В развитии АС (а также псориаза и ВЗК) предполагается участие и других генов, связанных с осью ИЛ23/ИЛ17, в том числе ИЛ6Р, ИЛ12В, ИЛ27, CADR9 (nuclear transcription factor Y subunit B-4-like), STAT3 и TYK2, а также эпигенетических «автографов» этих генов [35, 36]. По данным экспериментальных исследований, воспаление, связанное с активацией оси ИЛ17/ИЛ23, приводит к развитию артрита, энтезита [37–39] и новой костной ткани при АС.

Выявлено увеличение концентрации широкого спектра «провоспалительных» цитокинов, включая ИЛ17А, ИЛ6, ТФРβ [40–42], ИЛ23 [41–44] в сыворотках пациентов с АС и содержания различных субпопуляций Th17- и Th22-клеток в периферической крови пациентов со СпА [45–49]. Установлено также, что в крови и синовиальной ткани пациентов с АС наблюдается увеличение количества KIR3DL2+ Th17-клеток, взаимодействующих с гомодимером HLA-B27 [50], что способствует «выживанию» и усилению синтеза ИЛ17 этими клетками. В недавних исследованиях было показано, что в периферической крови пациентов с ранним (неаксиальным) СпА отмечается увеличение числа Th17-клеток «памяти», экспрессирующих Т-клеточный рецептор (ТКР) αβ + CD161 [51]. Примечательно, что увеличение концентрации ИЛ17А и числа Th17-клеток наблюдается преимущественно у мужчин, но не у женщин, страдающих СпА [52], и не зависит от концентрации половых гормонов. Это свидетельствует об определенных различиях патогенетических механизмов СпА у женщин и у мужчин и позволяет объяснить природу более тяжелого поражения осевого скелета у последних, несмотря на сходную выраженность боли и функциональных нарушений [53]. Следует обратить внимание на то, что при СпА не только Th17-клетки, но и клетки врожденной иммунной системы активно синтезируют ИЛ17, особенно в пораженных тканях [54–57]. В частности, было показано, что ИС3-клетки при стимуляции ИЛ23 синтезируют избыточное количество ИЛ17, ИЛ22 и других «провоспалительных» цитокинов [57].

Другой важный аспект этой проблемы связан с ролью кишечного воспаления в патогенезе СпА [58–60]. По данным экспериментальных исследований, у «трансгенных» мышей, несущих гены HLA-B27 и β2-микроглобулина, отмечается развитие воспаления кишечника, коррелирующее с увеличением экспрессии ИЛ12 и ИЛ17 в воспаленной ткани [61, 62]. Установлено нарушение кишечной микробиоты у трансгенных HLA-B27 крыс по сравнению с диким типом [63]. Патологические изменения кишечной микрофлоры (дисбиоз) выявлены у пациентов, страдающих АС, ПСА, а также ВЗК, и ассоциируются с дифференцировкой клеток, синтезирующих ИЛ17 и ИЛ22 [64, 65]. В недавних исследованиях было показано, что у пациентов с АС наблюдается увеличение экспрессии ИЛ23 и аномальное содержание ДК, Т- и ИС3-клеток, синтезирующих ИЛ17 и ИЛ22 в слизистой оболочке кишечника [66, 67]. В терминальном отделе тонкого кишечника у пациентов со СпА и болезнью Крона отмечено увеличение экспрессии иРНК ИЛ23p19. При этом моноциты, инфильтрирующие стенку кишечника, синтезируют ИЛ23, а клетки Панета – ИЛ17 и ИЛ23 [68].

Особый интерес представляет изучение роли активации оси ИЛ23/ИЛ17 в развитии характерного проявления СпА – энтезитов [39, 69, 70]. Полагают, что под влиянием механического стресса и/или дисбиоза у носителей HLA-B27 запускается локальный синтез ИЛ23, в том числе в рамках «ответа на развернутый белок» (unfolded protein response), связанного с неправильной упаковкой (misfolding) HLA-D27. Это в свою очередь приводит к активации резидентных Т-клеток, локализованных в энтезисах, которые начинают синтезировать как ИЛ17 (и ФНОα), индуцирующие развитие воспаления, так и ИЛ22, вызывающий остеопролиферацию.

Ревматоидный артрит

В настоящее время проведено большое число исследований, убедительно свидетельствующих о важной роли ИЛ17 в иммунопатогенезе РА, которые суммированы в серии обзоров [18, 71, 72]. У мышей, дефицитных по ИЛ17, затрудняется индукция коллагенового артрита [73], а введение ингибиторов ИЛ17А подавляет суставное воспаление и рентгенологические признаки деструкции суставов при экспериментальных артритах [74–77]. В сыворотке и синовиальной жидкости концентрация ИЛ17А существенно выше, чем у пациентов с остеоартритом (ОА) и в контроле [78–82], и коррелирует с активностью и тяжестью патологического процесса, в частности с гиперпродукцией антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [78–80]. Примечательно, что патогенетическая роль Th17-клеток особенно очевидна именно на ранней стадии РА. Так, концентрация ИЛ17 в сыворотках пациентов с ранним РА (<9 нед) существенно выше, чем на более поздних стадиях заболевания [82], а уровень ИЛ17 у здоровых людей, у которых в дальнейшем развился РА, выше, чем у пациентов после начала болезни [83]. Двунуклеотидный полиморфизм регуляторного варианта CCR6 (специфический маркер Th17-клеток) коррелирует с увеличением экспрессии CCR6, концентрации ИЛ17 и риском развития РА [84]. Имеются данные о том, что именно в раннюю фазу РА реализуется феномен «пластичности» Th-клеток, в частности проявляющийся в конверсии Th17-клеток в Th1-клетки, ведущие к формированию так называемых «неклассических Th1-клеток» [85]. В недавних исследованиях было показано, что у пациентов с ранним РА отмечено увеличение числа Th17-клеток, несущих CD161, которые рассматриваются как «маркер» трансформации Th17-клеток из Th1-клеток [86]. Примечательно, что метотрексат (МТ) – наиболее эффективный препарат («золотой стандарт») для лечения РА – нормализует число Th17-клеток, что обосновывает очень высокую эффективность МТ на ранней стадии РА [87]. В недавних исследованиях было показано, что на фоне лечения ингибиторами ФНОα у «ответивших» на терапию наблюдается достоверное снижение концентрации ИЛ17А и циркулирующих Th17-клеток в периферической крови. Напротив, у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНОα, отмечено увеличение концентрации Th17 и ИЛ17А, несмотря на снижение уровня самого ФНОα. При этом высокий базальный уровень ИЛ17 был единственным независимым предиктором резистентности к лечению ингибиторами ФНОα [88]. Резистентность к ингибиторам ФНОα ассоциируется с увеличением числа Th17-клеток в периферической крови, концентрации p40 (субъединица ИЛ12 и ИЛ23), а также тенденцией к более выраженной продукции ИЛ17 *ex vivo* периферическими мононуклеарными клетками, выделенными из крови больных с РА. Кроме того, высокий базальный уровень Th17-клеток ассоциируется с отсутствием положительной динамики индекса DAS28 на фоне терапии [89].

В целом, изучение распределения субпопуляций Th17-клеток и Th17-цитокинов при СпА и РА, с одной стороны, свидетельствует о значении активации оси ИЛ17/ИЛ23 в иммунопатогенезе обоих заболеваний, а с другой – о существовании различных механизмов регуляции «патологического» Th17-иммунного ответа при этих заболеваниях. Отметим лишь некоторые факты, ис-

тинное патофизиологическое и клиническое значение которых требует дальнейшего изучения. Например, отмечена корреляция между экспрессией ИЛ22 и частотой обнаружения Th17-клеток при АС, но не при РА [47]. В то же время количество Th22- и Th17-клеток коррелирует с активностью воспаления при РА, но не при СпА. Хотя ИЛ23 (а также ССЛ20) экспрессируются в синовиальной оболочке суставов при обоих заболеваниях, сывороточный уровень ИЛ23 ассоциируется с активностью заболевания только при РА [48]. Выраженность гиперплазии синовиальных клеток коррелирует с уровнем ИЛ17, ИЛ23 и ССЛ20 при РА, но не при СпА. В синовиальной ткани у пациентов со СпА (в отличие от РА) обнаруживаются тучные клетки (с-Kit+), которые активно синтезируют ИЛ17. При СпА отмечено увеличение числа $\gamma\delta$ T-клеток, экспрессирующих ИЛ23R, увеличение количества которых в периферической крови ассоциируется с гиперпродукцией ИЛ17. В целом, все эти данные свидетельствуют о более выраженной активации врожденного Th17-иммунного ответа при СпА, чем при РА, и преобладании аутовоспалительного компонента в иммунопатогенезе заболевания, в отличие от приобретенных Th17- и Th1-типов иммунного ответа, лежащих в основе аутоиммунного патологического процесса, наблюдаемого при РА [90]. Сравнительный анализ экспрессии генов (Affymetrix array) в коже и синовиальной оболочке у пациентов с ПсА показал, что «генетический профиль» изменений в синовиальной оболочке больше напоминает патологические изменения в коже, чем в суставах при других типах артритов [91]. В то же время, по данным иммуноморфологического исследования материала, полученного при биопсии суставов у пациентов с РА, ПсА и ОА, отмечена выраженная гетерогенность экспрессии ИЛ17А, ИЛ17F и их рецепторов в синовиальной ткани [92]. Это позволяет частично объяснить результаты клинических исследований, свидетельствующих о существенных различиях в эффективности терапии ингибиторами ИЛ17 при этих заболеваниях.

Болезнь Бехчета

Болезнь Бехчета (ББ) – системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта, ЦНС и других органов [93]. В сыворотке пациентов с ББ отмечено увеличение концентрации ИЛ17, коррелирующее с активностью заболевания [94–96], и увеличение содержания мРНК ИЛ23 в лейкоцитах, ИЛ23 в сыворотке и синтеза ИЛ17 в супернатантах культивированных лейкоцитов [96]. При широкомасштабном скрининге генома выявлены определенные полиморфизмы ИЛ23R–ИЛ12RB2, ассоциирующиеся с риском развития ББ [97, 98].

Системная красная волчанка

СКВ – хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся системным иммуновоспалительным поражением жизненно важных органов и чрезвычайным разнообразием клинических проявлений [99]. Характерной особенностью СКВ служат выраженные нарушения гуморального и клеточного иммунитета, наиболее яркое проявление которых – синтез аутоантител к широкому спектру ядерных антигенов.

В недавних исследованиях получены данные, свидетельствующие о потенциальном патогенетическом значении Th17-типа иммунного ответа при этом заболевании. Так, по данным экспериментальных исследований у MRL и B6 мышей со спонтанно развивающимся волчаночно-подобным заболеванием отмечается увеличение концентрации ИЛ17 в сыворотке [100, 101]. У мышей с дефицитом синтеза ИЛ17 не удается индуцировать развитие волчаночного нефрита [102, 103]. Увеличение концентрации ИЛ17 в сыворотках больных СКВ коррелирует с активностью и тяжестью иммунопатологического процесса [104–106]. Увеличение концентрации ИЛ6, ИЛ17, ИЛ23 в сыворотке крови и уровня циркулирующих Th17-клеток при СКВ коррелирует с клинической активностью заболевания и тяжестью поражения почек по данным биопсии [107]. В биоптатах почек у пациентов с волчаночным нефритом обнаружена инфильтрация Th17-клетками [108, 109], а концентрация ИЛ17 в почечной ткани коррелирует с выраженностью микрогематурии, протеинурии, сывороточным уровнем мочевины и клинической активностью СКВ [110]. Наряду с ИЛ17, в сыворотках пациентов с СКВ наблюдается увеличение концентрации ИЛ23 [111, 112]. Установлено, что гиперэкспрессия ИЛ23 обусловлена увеличением связывания ИФН-регуляторного фактора 3 и промотерного участка ИЛ23p19 [113]. Отмечено также, что при СКВ наблюдается экспансия ИЛ23R+ клеток, включающих субпопуляции как CD4+, так и CD8+ лимфоцитов, а увеличение уровней ИЛ23+ и ИЛ17+ клеток коррелирует с активностью СКВ [114]. Полагают, что увеличение концентрации ИЛ23, ИЛ22, а также содержания T-клеток, синтезирующих ИЛ22, может определять гетерогенность СКВ как клинического синдрома. Например, высокий уровень ИЛ23 (и ИЛ22-синтезирующих T-клеток) ассоциируется с поражением кожи и серозитом в большей степени, чем с поражением почек [115, 116], а ИЛ17 – не с общей активностью СКВ, а с поражением ЦНС. Примечательно, что у мышей с дефицитом ИЛ17 не наблюдается синтеза анти-осДНК, анти-РNP и антихроматиновых антител, но сохранен синтез анти-дсДНК.

Синдром Шегрена

Синдром Шегрена (СШ) – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся аутоиммунным повреждением слюнных и слезных желез, а также системными проявлениями, выражающимися в поражении кожи, легких, почек, нервной системы [117]. В последние годы получены многочисленные данные, свидетельствующие о важной роли Th17-клеток в иммунопатогенезе этого заболевания [118–121]. В воспаленной ткани слюнных желез пациентов с СШ обнаруживается массивная инфильтрация Th17-клетками [122, 123], которые наряду с ИЛ17 синтезируют ИЛ21, ИЛ22, ИЛ23 и ИЛ6 [124, 125]. Увеличение концентрации ИЛ22 в сыворотках больных СШ коррелирует с выраженностью ксеростомии, увеличением концентрации ревматоидного фактора (РФ), анти-SSB-антител и гипергаммаглобулинемией [126]. В периферической крови пациентов с СШ отмечается увеличение субпопуляции Th17-клеток (CD4+CD161+), ассоциирующейся с активностью (индекс ESSDAI ≥ 4), лабораторными параметрами (СОЭ, гипергаммаглобулинемия, тромбоцитопения, анти-SSB) и тяжестью заболевания [127].

Фармакотерапия ИЛ17-ассоциированных иммуновоспалительных заболеваний: фокус на секукинумаб

Впервые терапевтическая эффективность ингибиции Th17-клеток и синтеза ИЛ17 при ИВЗ человека была продемонстрирована у пациентов с псориазом, получавших лечение препаратом устекинумаб, который представляет собой мАТ к ИЛ12/ИЛ23 [128]. Однако, поскольку эти антитела ингибируют не только Th17-, но и Th1-тип иммунного ответа, клиническое значение подавления активации именно Th17 оставалось не доказанным. Это послужило основанием для разработки терапевтических подходов, связанных с прямой ингибицией эффектов ИЛ17 при ИВЗ человека [129].

Секукинумаб (СЕК; Secukinumab; компания Новартис) представляет собой полностью человеческие IgG1 мАТ, которые связываются с высокой аффинностью с ИЛ17А человека и нейтрализуют активность этого цитокина. Препарат предназначен для подкожного (п/к) введения, хотя эффективность внутривенных (в/в) инфузий является предметом специальных исследований [130].

Изучение фармакокинетических параметров СЕК было проведено у пациентов с псориазом и ПсА: после введения СЕК сывороточный уровень ИЛ17А (свободного и связанного с СЕК) выходит на плато, а затем медленно снижается, что отражает кинетику клиренса мАТ к ИЛ17А, связанных с ИЛ17А. Динамики концентрации ИЛ17F не отмечено, что свидетельствует о селективности СЕК в отношении ИЛ17А. На основе изучения фармакокинетических параметров СЕК у пациентов с псориазом установлено, что после введения насыщающей дозы (один раз в неделю в течение месяца) максимальная концентрация СЕК в сыворотке достигается в течение 31–34 дней. Пик концентрации в равновесном состоянии ($C_{max ss}$) после п/к введения 300 и 150 мг препарата через 20 нед составляет соответственно 55,2 и 27,6 мкг/мл. После однократного внутривенного введения абсолютная биодоступность СЕК составляет 73%, а объем распределения – 7,10–8,60 л, что свидетельствует о лимитированном распределении препарата на периферии. Продолжительность полужизни СЕК у пациентов с псориазом – 27 дней. У пациентов с ПсА биодоступность СЕК составляет 85%, клиренс препарата не зависит от возраста и возрастает с увеличением массы тела. Данных, касающихся взаимодействия СЕК с ферментом СYP450, не получено. Не отмечено каких-либо нежелательных взаимодействий при введении СЕК совместно с МТ и глюкокортикоидами.

Материалы, касающиеся основных исследований СЕК при псориазе, ПсА и АС, суммированы в табл. 4.

Псориаз

В рамках фазы II рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (РПКИ) эффективность СЕК исследовалась у 125 пациентов с умеренно тяжелым/тяжелым псориазом. Введение СЕК в 1 раз в 4 нед привело к существенному улучшению индекса PASI75 (Psoriasis Area and Severity Index) у 82% пациентов, получавших СЕК в дозе 150 мг ($p < 0,001$), и 57% пациентов с дозой СЕК 75 мг ($p = 0,002$), по сравнению с 9% в группе ПЛ [131]. В дальнейшем было проведено несколько широкомасштабных РПКИ фазы III (ERASURE, FIXTURE, FEATURE), подтвердивших очень высокую эффектив-

ность СЕК при псориазе и послуживших основанием для его официальной регистрации для лечения этого заболевания [132, 133]. Примечательно, что по данным РПКИ CLEAR ($n = 676$) СЕК оказался эффективнее ингибитора ФНО α ЭТЦ [134]. Через 52 нед улучшение по индексу PASI90 отмечено у 76% пациентов, получавших СЕК, и 61% пациентов в группе ЭТЦ ($p < 0,0001$), эффект по PASI100 отмечен соответственно у 46 и 36% пациентов ($p = 0,0103$), а общий эффект по мнению врача (чистая или почти чистая кожа) – у 80 и 65% пациентов ($p < 0,001$).

Псориатический артрит

В рамках фазы II РПКИ эффективность СЕК оценивалась у 42 пациентов, страдающих активным ПсА. Через 6 нед достоверных различий в эффективности – достижении 20% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20; «первичная конечная точка») между пациентами, получавшими СЕК и ПЛ, отмечено не было (39% vs 23%; $p = 0,27$). Тем не менее в группе, получавшей СЕК, отмечен достоверный эффект по «вторичным конечным точкам», а именно – динамике острофазовых показателей (СОЭ и уровня С-реактивного белка – СРБ) и параметрам, характеризующим качество жизни [135].

Результаты РПКИ фазы III – FUTURE I и FUTURE II – убедительно продемонстрировали эффективность СЕК при ПсА [136, 137]. «Первичной конечной точкой» в обоих исследованиях был эффект по ACR20. «Вторичными конечными точками» были эффекты по PASI75 и PASI90, динамика индекса DAS28-СРБ, SF-36, HAQ, дактилита и энтезита. Основные результаты исследований FUTURE 1 и FUTURE 2 суммированы в табл. 4.

В исследование FUTURE I было включено 660 пациентов с ПсА, рандомизированных на группы, получавшие вначале в/в инфузию СЕК, а затем 150 или 300 мг СЕК п/к, а также ПЛ. Данные длительного (104 нед) применения СЕК выявили стойкий эффект терапии [138]. В конце этого периода наблюдения эффект ACR20/50/70 среди пациентов, получавших 150 мг СЕК, отмечен у 73,9/46,4/28,1%, а среди пациентов, получавших СЕК в дозе 75 мг, – у 68,6/35,5/22,5% соответственно. Положительная динамика поражения кожи (PASI75) наблюдалась у 82,9% (СЕК 150 мг) и у 70,2% пациентов (СЕК 75 мг), а по PASI90 – у 69,5 и 50% пациентов соответственно. Эффект ACR20 среди пациентов, не получавших ингибиторы ФНО α , имел место у 80,0% (СЕК 150 мг) и 72,9% (СЕК 75 мг). Соответствующие показатели у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α , составили 55,3 и 54,8%. Отсутствие рентгенологического прогрессирования выявлено у 84,6% (СЕК 150 мг) и 83,9% (СЕК 75 мг) пациентов.

В рамках исследования FUTURE 2 эффективность различных доз СЕК (75, 150 и 300 мг, вначале каждую неделю в течение 4 нед, а затем 1 раз в 4 нед) оценивалась у 397 пациентов с ПсА [139]. Допускалось применение МТ в дозе ≤ 25 мг/нед. Через 24 нед отмечена эффективность СЕК (ACR20) при использовании всех доз препарата: СЕК 300 мг – у 54% пациентов, СЕК 150 мг – у 51% пациентов, СЕК 75 мг – у 29% пациентов и ПЛ – у 15% пациентов. Значительный эффект достигнут также в отношении «вторичных конечных точек», включая

Таблица 4 Основные РПКИ СЕК при псориазе и ревматических заболеваниях

Авторы	Характеристика РПКИ	Число пациентов	Дозы, режим введения СЕК	«Первичная конечная точка»	Соответствие «первичной конечной точке»	Результаты
Псориаз						
K.A. Papp и соавт. [131]	II фаза	125	25 мг, 75 мг, 150 мг, ПЛ П/к 1 раз в 4 нед	PASI75 через 12 нед	Да	150 мг (82%; p<0,001), 75 мг (57%; p<0,002), ПЛ (9%)
R.G. Langley и соавт. [132]	III (ERASURE)	738	150 мг, 300 мг, ПЛ После в/в насыщающей дозы п/к 1 раз в 4 нед	PASI75 через 12 нед	Да	300 мг (81,6%), 150 мг (71,6%), ПЛ (4,5%), p<0,001
R.G. Langley и соавт. [132]	III (FIXTURE)	1306	150 мг, 300 мг, ПЛ, ЭТЦ	PASI75 через 12 нед	Да	300 мг (77,1%), 150 мг (67,0%), ЭТЦ (44,0%), ПЛ (4,9%), p<0,001
A. Blauvert и соавт. [133]	III (FEATURE)	177	150 мг, 300 мг, ПЛ, П/к 1 раз в месяц	PASI75 через 12 нед	Да	300 мг (75,9%), 150 мг (69,5%), ПЛ (0%), p<0,0001
Псориатический артрит						
P.J. Mease и соавт. [136]	III (FUTURE 1)	606	150 мг, 75 мг, ПЛ После в/в насыщающей дозы п/к 1 раз в 4 нед	ACR20 через 24 нед	Да	150 мг (50%), 75 мг (50,5%), ПЛ (17,3%), p<0,001
I.B. McInnes и соавт. [135]	III (FUTURE 2)	397	75 мг, 150 мг, 300 мг, ПЛ После в/в насыщающей дозы п/к 1 раз в 4 нед	ACR20 через 24 нед	Да	300 мг (54%; p<0,001), 150 мг (51%; p<0,0001), 75 мг (29%; p=0,39), ПЛ (15%)
ClinicalTrial.gov	III (FUTURE 4)		СЕК (150 мг, п/к) в пред-наполненных шприцах с насыщающей дозой и без нее; оценка эффективности, безопасности и переносимости у пациентов с активным ПсА в течение 2 лет.			
ClinicalTrial.gov	III (FUTURE 5)		СЕК (150 мг и 300 мг, п/к) в пред-наполненных шприцах с насыщающей дозой и без нее; оценка эффективности (включая замедление рентгенологического прогрессирования), безопасности и переносимости у пациентов с активным ПсА в течение 2 лет.			
Анкилозирующий спондилит						
D. Baeten и соавт. [143]	II	30	10 мг/кг, в/в 2 раза через 3 нед	ASA20 через 16 нед	Да	10 мг/кг (59%) ПЛ (24%)
D. Baeten и соавт. [144]	III (MEASURE 1)	371	10 мг/кг в/в, затем 75 мг или 150 мг п/к, в/в через 2 нед, п/к через 4 нед	ASA20 через 16 нед	Да	10 мг/кг в/в → 75 мг п/к (59,7%) и 10 мг/кг в/в → 150 мг п/к (60,8%), ПЛ (28,7%), p<0,01
D. Baeten и соавт. [145]	III (MEASURE 2)	219	75 мг, 150 мг, ПЛ	ASA20 через 16 нед	Да	150 мг (61,1%; p<0,0001), 75 мг (41,1%; н.д.), ПЛ (28,4%)
ClinTrial.gov	III (MEASURE 3)	Длительное поддержание эффективности СЕК (3 года) у пациентов, «ответивших» на терапию через 16 нед				
ClinTrial.gov	III (ASTRUM)	Оценка клинической эффективности и возможности снижения дозы НПВП (НПВП-сберегающий эффект)				
Ревматоидный артрит						
M.C. Genovese и соавт. [151, 152]	II	237	25 мг, 75 мг, 150 мг, 300 мг, ПЛ, п/к 2 раза в месяц	ACR20 через 16 нед	Нет	25–300 мг (36,9–53,7%), ПЛ (34%)
W. Tlustochowicz и соавт. [153]	II	221	10 мг/кг, в/в, затем 150 мг п/к, каждые 4 нед	ACR20 через 12 нед	Нет	СЕК – 49,2%, ПЛ – 40,9%

Примечание. ERASURE – Efficacy of Response and safety of Two fixed secukinumab Regimens in psoriasis; FIXTURE – Full Year Investigative Examination of Secukinumab using Etanercept using Two Dosing Regimens to Determine Efficacy in Psoriasis; ПЛ – плацебо, ЭТЦ – этанерцепт.

PASI75, PASI90, DAS28-СРБ и ACR50, но только при использовании СЕК в дозах 150 и 300 мг. При этом эффективность лечения была выше при использовании СЕК у пациентов, не получавших ранее ингибиторы ФНОα. Вторичный (post-hoc) анализ результатов исследования FUTURE 2 показал, что через 24 нед у пациентов с ПсА, не получавших ранее лечение ингибиторами ФНОα (n=258), эффект терапии ACR20 отмечен в 58,2% (СЕК 300 мг; p<0,001), в 63,5% (СЕК 150 мг; p<0,001), в 45,5% случаев (СЕК 75 мг; p<0,001) и только у 14,3% пациентов в группе ПЛ [138]. У пациентов, резистентных к ингибиторам ФНОα (n=139), эффективность СЕК была ниже – у 45,5% (p<0,001), 29,7% (p<0,001) и 14,3% пациентов соответственно. Через 52 нед (фаза пост-рандомизации) у пациентов, не получавших ингибиторы ФНОα, эффект ACR20 имел место у 68,7; 79,4 и 58,5% пациентов, получавших СЕК в дозах 300; 150 и 75 мг соответственно, в то время как среди пациентов, резистентных к ингибито-

рам ФНОα, эффект терапии был достигнут в 54,5; 37,8 и 35,3% случаев соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что СЕК в дозе 150 мг наиболее показан пациентам, не получавшим ранее ингибиторы ФНОα, в то время как при резистентности к ингибиторам ФНОα более целесообразно назначать высокие (300 мг) дозы СЕК.

Представляют интерес данные сравнительной эффективности СЕК (исследования FUTURE 1 и FUTURE 2) и человеческих мАТ к ФНОα адалимумаба (АДА; исследование ADEPT) [140]. Предварительные результаты свидетельствуют о более высокой эффективности АДА в отношении поражения как суставов, так и кожи (по сравнению с ПЛ). Так, эффект ACR20/50/70 отмечен у 43,2/30,5/23,9% пациентов, леченных АДА (40 мг 1 раз в 2 нед) и у 33,7/27,5/17,9% пациентов, получавших СЕК 150 мг; в отношении PASI75 и PASI90 соответствующие показатели составили 59,2 и 42,4% (АДА) и 46,1 и 35,7%

(CEK 150 мг). Сходные данные получены при анализе эффективности CEK в дозе 300 мг. Значение NNT (number needed to treat) в отношении числа ответивших на терапию по ACR20 составило для АДА 2,3, а для CEK – 3,0 (150 мг) и 2,7 (300 мг). В отношении PASI75 соответствующие значения NNT составляли 1,7; 2,2 и 1,9. Данные другого метаанализа не выявили достоверных различий в отношении значений показателя NNT (ACR20) при сравнении АДА, голиумаба (ГЛМ), инфликсимаба (ИНФ), цертолизумаба пэгзола (ЦЗП) и CEK (150 и 300 мг), который во всех случаях был меньше 3 [141]. ЦЗП, ЭТЦ и особенно устекинумаб (УСТ) были менее эффективны: NNT колебался от 3,2 до 6,3. В отношении PASI75 эти показатели для CEK (150 и 300 мг) не отличались от таковых при приеме АДА, ИНФ и ГЛМ: NNT <2 во всех случаях. Не отмечено различий в эффективности CEK и УСТ у пациентов с Пса, резистентных к ингибиторам ФНО α . Наконец, согласно результатам метаанализа, проведенного I.B. McInnes и соавт. [142], в отношении эффективности ACR20/50/70 CEK превосходит УСТ и апремиласт (ингибитор фосфодиэстеразы 4) и не уступает ингибиторам ФНО α , а в отношении PASI50/75/90 – CEK (300 мг) достоверно эффективнее АДА, ЦЗП, ЭТЦ, ГЛМ (50 мг) и апремиласта.

Анкилозирующий спондилит

По данным РПКИ фазы II, в которое было включено 30 пациентов с умеренно тяжелым/тяжелым АС, лечение CEK (три в/в инфузии) через 6 нед приводит к улучшению индекса ASAS20 у 59,2% пациентов (по сравнению с 24,5% в группе ПЛ). В процессе динамического наблюдения (94 нед) оказалось, что лечение CEK (3 мг/кг каждые 4 нед) ассоциируется с регрессией воспалительных изменений в позвоночнике по данным MPT [143].

Материалы РПКИ фазы III MEASURE 1 (n=371) и MEASURE 2 (n=219) свидетельствуют о быстром и существенном улучшении симптомов АС на фоне лечения CEK [144]. В исследовании MEASURE 1 пациенты получали CEK в дозе 10 мг/кг в/в на 1-й неделе, через 2 и 4 нед, а затем по 150 или 75 мг каждый месяц. В исследовании MEASURE 2 CEK применяли в виде п/к инъекций (150 или 75 мг) в 1, 2, 3-ю недели, а затем (начиная с 4-й недели) – каждые 4 нед. В исследовании MEASURE 1 пациенты в группе ПЛ, не достигшие ASAS20 к сроку 16 нед, были переведены в группу лечения CEK на 16-й неделе, а пациенты в группе ПЛ, достигшие ASAS20 к сроку 16 нед, были переведены в группу лечения CEK не ранее 24-й недели. В исследовании MEASURE 2 все пациенты в группе ПЛ были переведены в группу лечения CEK через 16 нед независимо от наличия или отсутствия эффекта терапии. В обоих исследованиях пациентов из группы ПЛ при переводе на терапию CEK повторно рандомизировали в группы (1:1), получавшие CEK 150 или 75 мг п/к каждые 4 нед. В обоих исследованиях допускались прием базисных противовоспалительных препаратов и предшествующая терапия ингибиторами ФНО α , однако подавляющее большинство пациентов не имели в анамнезе опыта приема последних.

По данным исследования MEASURE 1, через 16 нед эффект ASAS20 отмечен у 61% пациентов (CEK 150 мг), у 41% пациентов (CEK 75 мг) и у 28% пациентов в группе ПЛ (p<0,001 при сравнении CEK 150 мг и ПЛ и p=0,10 при сравнении CEK 75 мг и ПЛ). Анализ отдаленных ре-

зультатов (через 16 или 24 нед, до 102-й недели), когда все пациенты получали CEK (150 или 75 мг), показал сохранение эффективности терапии. Эффект ACR20 отмечен у 79,3% пациентов, получавших CEK 150 мг, и у 72,1% пациентов – CEK 75 мг, а ACR40 – у 64,4 и 53,5% соответственно. Частичная ремиссия (критерии ASAS) имела место у 32,2 и 23,3% пациентов соответственно [145].

Анализ отдаленных (52 нед) результатов исследования MEASURE 2 свидетельствует об эффективности длительной терапии CEK в дозе 150 мг в отношении всех «первичных» и «вторичных» конечных точек, используемых для оценки эффективности терапии АС [146]. Так, например, если через 16 нед эффект ACR20 имел место у 61,1% пациентов, то через 52 нед – у 62,5%, а ACR40 – у 36,1 и 48,6% пациентов соответственно. Частичная ремиссия по критериям ASAS развилась через 16 нед у 13,9% пациентов (в группе ПЛ – у 4,1%), а через 52 нед – у 22,2% пациентов.

При более детальном анализе исследований MEASURE 1 [146] и MEASURE 2 в зависимости от предшествующей терапии оказалось, что CEK эффективно контролирует активность АС как у пациентов, не получавших ингибиторы ФНО α , так и у резистентных к терапии ингибиторами ФНО α [147, 148]. Так, в группе не получавших ингибиторы ФНО α доля больных, достигших эффекта ASAS20, составила 68,2%, в то время как в группе ПЛ – 31,1% (p<0,001), а в группе пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α , – 50 и 24,1% соответственно (p<0,05). Сходные данные получены при суммарном анализе материалов исследований MEASURE 1 и MEASURE 2 [147].

По данным пилотного исследования, лечение CEK в течение 94 нед приводит к уменьшению отека костного мозга по данным MPT у 87% пациентов с АС (n=10) [149]. Напомним, что подавление выявляемого при MPT воспаления имеет критическое значение для замедления рентгенологического прогрессирования заболевания. При анализе результатов исследования MEASURE 1 было показано, что на фоне лечения CEK (в течение 104 нед) у 80% пациентов не наблюдается рентгенологического прогрессирования поражения позвоночника (индекс mSASSS ≤ 0) по сравнению с исходным уровнем, а «новые» синдесмофиты обнаружены только у 5% пациентов, у которых они отсутствовали до начала лечения CEK. В этом исследовании подтверждены ранее полученные данные о том, что мужской пол (динамика среднего значения mSASSS – 0,38 \pm 2,79 у мужчин и 0,08 \pm 1,58 у женщин), увеличение концентрации СРБ (0,47 \pm 2,66 у мужчин и 0,02 \pm 2,27 у женщин) и исходное наличие синдесмофитов (0,47 \pm 3,20 и 0,02 \pm 0,26) являются факторами риска прогрессирования поражения позвоночника [150].

Ревматоидный артрит

В первое исследование CEK при РА было включено 52 пациента с высокой активностью, сохраняющейся несмотря на лечение МТ [129]. Пациенты были рандомизированы на несколько групп: ПЛ и две в/в инфузии CEK 10 мг/кг с промежутком 3 нед. Продолжительность наблюдения составила 16 нед. Согласно предварительному расчету, достоверные различия в эффективности между CEK и ПЛ (ACR20) достигались при значении

$p < 0,20$. Через 6 нед эффект терапии ACR20 был достигнут у 27% больных в группе ПЛ и у 46% в группе СЕК ($p = 0,12$). Положительный эффект СЕК развивался быстро. Через 4 нед эффект ACR20 имел место у 50% пациентов, получавших СЕК, и у 31% из группы ПЛ ($p = 0,013$) и сохранялся в течение 16 нед (54% vs 31%; $p = 0,08$). Сходные данные получены в отношении динамики индекса DAS28 ($p = 0,16$) и уровня СРБ ($p = 0,001$). При анализе ROC-кривой СЕК был эффективнее ПЛ по ACR20 ($p = 0,01$), индексу DAS28 ($p = 0,03$) и динамике уровня СРБ ($p = 0,002$). Общая частота нежелательных реакций (НР) была сходной (81% на фоне СЕК и 65% на фоне ПЛ). Тяжелых НР не отмечено. Затем было проведено многоцентровое РПКИ (фаза II), в которое вошли 273 пациента с РА, активным несмотря на прием стабильной дозы МТ (7,5–25,0 мг/нед) [151]. Пациенты были рандомизированы на несколько групп: ПЛ, СЕК 25, 75, 150 и 300 мг каждые 4 нед. Допускалось лечение глюкокортикоидами (доза < 10 мг/сут). «Первичной конечной точкой» был эффект ACR20 через 16 нед на фоне препарата по сравнению с ПЛ. Хотя эффективность терапии в сравниваемых группах статистически не различалась, большее число пациентов, получавших высокую дозу СЕК, достигли «первичной конечной точки», по сравнению с пациентами, получавшими ПЛ. Эффект ACR20 имел место у 34; 47; 47 и 54% получавших СЕК в дозе 25; 75; 150 и 300 мг соответственно, а в группе ПЛ – у 36% пациентов. В то же время по динамике индекса DAS28-СРБ лечение СЕК (25; 150 и 300 мг) было достоверно эффективнее ПЛ, причем эти различия были заметны начиная со 2-й недели терапии. Через 16 нед концентрация СРБ была достоверно ниже на фоне лечения СЕК, чем в группе ПЛ. Примечательно, что у пациентов, получавших СЕК в дозах 150 и 300 мг, эффективность терапии ассоциировалась с более высоким базальным уровнем СРБ (> 10 мг/л). У пациентов, у которых был отмечен эффект терапии СЕК, наблюдалась достоверная положительная динамика показателей качества жизни (индексы HRQOL, SF-36 и FACIT-FATIGUE). НР отмечены у 47–61% пациентов, получавших СЕК, и у 58% пациентов в группе ПЛ. Инфекционные осложнения включали главным образом острые респираторные заболевания, их частота не зависела от дозы СЕК и не отличалась от таковой в группе ПЛ (18–29 и 16%). Прерывание лечения из-за НР имело место у 2% пациентов на фоне ПЛ и СЕК в различных дозах.

В открытой фазе этого исследования пациенты, не «ответившие» на лечение СЕК в дозах 25 и 75 мг, продолжили лечение препаратом в дозе 150 мг, пациенты, не «ответившие» на 150 мг – 300 мг, а получавшие 300 мг – продолжили лечение СЕК в той же дозе [152]. Пациентам группы ПЛ был назначен СЕК в дозе 150 мг. Длительность лечения составила 52 нед. Наиболее выраженный эффект на протяжении всего периода исследования имел место у пациентов, получавших СЕК в дозе 150 мг. Через 24 нед эффект ACR50 отмечен у 50% пациентов, а через 52 нед – у 55%, что ассоциировалось с положительной динамикой индекса HAQ: $-0,6$ и $-0,8$ соответственно. Частота развития ремиссии по критериям EULAR составила в группе пациентов, получавших СЕК в дозе 150 мг, – 12% через 16 нед, 30% – через 24 нед и 40% – через 52 нед. У пациентов, изначально не ответивших на лечение, эскалация дозы препарата не приводила к значимому клиническому

эффекту. В другом исследовании фазы II оценивалась эффективность СЕК в группе, состоящей из 221 пациента с РА, резистентного к терапии МТ [153]. Пациенты были рандомизированы на три группы (2:2:1), из которых группа 1 ($n = 88$) получала в/в «насыщающую» дозу СЕК (10 мг/кг) при включении в исследование, через 2 и 4 нед, а затем 150 мг п/к каждые 4 нед; группа 2 ($n = 89$) – «насыщающую» дозу 150 мг/нед в течение 5 нед, а затем 150 мг 1 раз в 4 нед; пациенты, включенные в группу ПЛ ($n = 44$), начинали терапию СЕК через 16 нед по 150 мг 1 раз в 4 нед. В сравниваемых группах не отмечено достоверных различий в эффективности терапии по ACR20. В то же время при объединении пациентов, получавших СЕК, в одну группу отмечена достоверно более высокая эффективность терапии на фоне СЕК, по сравнению с ПЛ ($p < 0,05$), причем эти различия были заметны через 1, 2, 3, 4 и 16 нед. Эффективность ACR50 и ACR70 была низкой, но в целом выше на фоне СЕК, чем ПЛ: ACR50 – 19,2 и 9,1% и ACR70 – 7,9 и 2,3% в группах СЕК и ПЛ соответственно. Снижение активности по индексам DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ было выражено в большей степени ($p < 0,05$) на фоне СЕК, чем ПЛ. Следует обратить внимание на отсутствие достоверных различий в эффективности СЕК в зависимости от схемы лечения, а именно в/в или п/к введения насыщающей дозы СЕК 150 мг. Эффективность СЕК по другим «вторичным конечным точкам» (оценка выраженности боли и общего состояния врачом и больным, HAQ), а также динамики уровня СРБ тоже была выше, чем в группе ПЛ ($p < 0,05$).

В недавнем исследовании фазы II оценивалась связь между клинической эффективностью СЕК (10 мг/кг в/в каждые 2 нед) и носительством HLA-DRB1-аллели [154]. Это исследование представляет большой интерес, поскольку имеются данные о функциональной роли HLA-DRB1*SE (характерный иммуногенетический маркер РА), определяющего поляризации иммунного ответа при РА по Th17-типу [155]. В этом исследовании продемонстрирована более высокая эффективность СЕК по сравнению с ПЛ по ACR20 (87,1 и 25,0% соответственно) и положительная динамика индекса DAS28 через 28 нед. Однако связи между эффективностью СЕК и носительством HLA-DRB1*04 не отмечено. В то же время, по мнению авторов, нельзя исключить роль носительства HLA-DRB1*04 и HLA-DRB1*posSE и серопозитивности по РФ как возможных предикторов эффективности СЕК при РА. При более детальном анализе полученных результатов оказалось, что у носителей этих аллелей полностью отсутствовал эффект ПЛ (главным образом, популяция российских пациентов), в то время как у больных, не имеющих этих аллелей, отмечалась положительная динамика активности заболевания в группе как СЕК, так и ПЛ. Примечательно, что, по данным экспериментальных исследований, основанных на пересадке синовиальной ткани пациентов с РА мышам SCID, оказалось, что СЕК эффективен только при высоком содержании в синовиальной ткани CD3+ T-клеток [156].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об эффективности подкожных инъекций СЕК при РА, что послужило основанием для планирования исследований фазы III. РПКИ REASSURE 1 направлено на оценку эффективности СЕК 75 и 150 мг по сравнению с ПЛ у пациентов с активным РА, получающих стабиль-

ную по дозировке терапию МТ (7,5–25 мг/нед), резистентных к лечению ингибиторами ФНО (NCT01377012). Продолжительность РПКИ составит 2 года, в исследование планируется включить 630 пациентов. «Первичной конечной точкой» будет эффективность терапии (ACR20) через 24 нед, а «вторичными конечными точками» – динамика HAQ, прогрессирование деструкции суставов по данным рентгенологического исследования и частота полного терапевтического ответа (ACR70) в течение 6 мес). Сходные задачи (и план исследования) поставлены в РПКИ NURTURE 1 (NCT01350804). В этом исследовании в группу сравнения будут включены пациенты, получавшие блокатор костимуляции Т-лимфоцитов абатацепт. Длительность исследования составит 1 год, число пациентов – 548. Пациенты, завершившие это исследование, будут переведены в открытую фазу (4 года), целью которой будет оценка длительной эффективности и безопасности СЕК в дозах 75 и 150 мг (NCT01640938).

Болезнь Бехчета

Представленные выше данные, свидетельствующие о преобладании Th1/Th17-типов иммунного ответа при ББ, послужили основанием для проведения 24-недельного РПКИ фазы III (NCT00995709), в которое вошли 118 пациентов, получавших терапию СЕК или ПЛ. Основными клиническими проявлениями ББ у пациентов были задний увеит и панувеит. Однако в этом исследовании эффективность терапии СЕК не была доказана. Другие исследования СЕК при ББ были досрочно прекращены. Интересно, что лечение ИНФ, эффективность которого при ББ строго доказана, приводило к выраженному снижению содержания ИЛ17 (и других «провоспалительных» цитокинов – ИФН γ , ИЛ2, ФНО α и ИЛ6) в глазной жидкости, а также синтеза ИЛ17 активированными CD4+ Т-клетками и экспрессии ROR γ в Th17-клетках [157].

Болезнь Крона

Несмотря на серьезные теоретические обоснования фундаментальной роли оси ИЛ23/ИЛ17 в иммунопатогенезе болезни Крона [158, 159], РПКИ фазы II было преждевременно прекращено из-за отсутствия значимого эффекта и нарастания частоты инфекционных осложнений, в первую очередь грибковых [160, 161]. Эти данные имеют не только клиническое, но и очень большое теоретическое значение, поскольку привлекают внимание к фундаментальной роли Th17-цитокинов, и особенно ИЛ22, в защите организма от патогенных инфекций и, в целом, в поддержании иммунного гомеостаза [162].

Проблемы безопасности

Профиль безопасности СЕК тщательно анализировался в очень большом числе исследований фазы II/III [163, 164]. P.J. Mease и соавт. [164] суммировали данные пяти РПКИ фазы III, в которые вошли пациенты с псориазом (ERASURE, FIXTURE, SCULPTURE, FEATURE и JUNCTURE), а также двух РПКИ фазы III, включавших пациентов с ПсА (FUTURE 1 и FUTURE 2). Средняя продолжительность лечения СЕК составила 299,8 дня, а ПЛ – 105,7 дня. Всего было проанализировано 3928 пациентов, получивших не меньше одной инфузии СЕК (3225 пациен-

то-лет). В группе пациентов, получавших СЕК, зарегистрировано 4 смертельных исхода: геморрагический инсульт (n=1), кардиогенный шок (n=1), алкогольная интоксикация (n=1), суицид (n=1).

В большинстве случаев НР были слабо или умеренно выраженными. В целом частота инфекционных осложнений на фоне лечения СЕК была выше, чем в группах ПЛ. При этом наиболее часто отмечено развитие инфекции верхних дыхательных путей. Чаще, чем в контрольной группе, отмечены случаи умеренной кандидоза, который купировался с помощью антикандидозной терапии или проходил спонтанно. Важно, что выраженность и тяжесть кандидозной инфекции на фоне лечения СЕК были кардинально ниже, чем у пациентов с генетическими дефектами ИЛ17. Отмечено развитие нейтропении (II–III градаций), однако связь между числом нейтрофилов и риском развития инфекций отсутствовала. Частота развития ВЗК, тяжелых кардиоваскулярных осложнений и злокачественных новообразований была очень низкой и не отличалась от группы контроля. Важно, что лечение СЕК не ассоциируется с риском развития туберкулезной инфекции – характерного осложнения, возникающего на фоне лечения ингибиторами ФНО α .

Перспективы

Блокирующие ИЛ17А мАТ, первым и пока единственным официально зарегистрированным прототипом которых является СЕК, высокоэффективны по крайней мере при трех тяжелых ИВЗ человека – псориазе, ПсА и АС. Внедрение СЕК, а в недалеком будущем и других ГИБП, блокирующих эффекты ИЛ17, относится к числу крупных достижений фармакологии и клинической медицины начала XXI в. Рассматривая перспективы дальнейших исследований в этом направлении, следует в первую очередь акцентировать внимание на общих проблемах «таксономии» иммунопатогенетических механизмов ИВЗ, с точки зрения преобладающих типов иммунного ответа, характеризующихся специфическим профилем синтеза цитокинов на разных (ранней, развернутой или поздней) стадиях заболевания [165, 166]. Следует подчеркнуть, что ИЛ17 обладает множественными перекрещивающимися с другими «провоспалительными» цитокинами патологическими воздействиями на разные клеточные популяции [18, 70]. На первый взгляд выглядит парадоксальным, но, хотя цитокины семейства ИЛ17 обладают широким (в определенной степени уникальным) спектром «провоспалительных» и деструктивных эффектов, при РА мАТ к ИЛ17А менее эффективны, чем ингибиторы других «провоспалительных» цитокинов (ФНО α , ИЛ6). В то же время при псориазе, ПсА и АС мАТ к ИЛ17А не только не уступают ингибиторам ФНО α , но даже превосходят их, а мАТ к ИЛ6 (клазакизумаб) или его рецепторам (тоцилизумаб) малоэффективны или действуют только в отношении мышечно-скелетных проявлений при ПсА [167]. Это существенно сужает возможности их применения в клинической практике. Причины этого парадокса до конца не ясны. Предполагается, что это может быть связано с существованием определенных ИЛ17-зависимых субтипов РА [92], различной ролью цитокинов семейства ИЛ17 на разных стадиях заболевания (ранняя и поздняя) [71] и/или существованием реципрокных «обратных связей» между эффектами ИЛ17А и других «провоспалительных» цитокинов, в пер-

вую очередь ФНО α . Действительно, имеются многочисленные данные о том, что ИЛ17А проявляет выраженный синергизм в отношении «провоспалительной» и деструктивной активности с ФНО α [168, 169]. Не удивительно, что «двойная» блокада ИЛ17 и ФНО α с помощью соответствующих антител к этим цитокинам более эффективно подавляет воспаление и деструкцию суставов при коллагеновом артрите у мышей, чем монотерапия каждым из них [170]. Имеются данные о том, что у некоторых больных РА увеличение числа Th17-клеток и концентрации ИЛ17 в сыворотке крови ассоциируется с резистентностью к терапии ингибиторами ФНО α [88, 89], а на фоне лечения этими препаратами наблюдается парадоксальное нарастание числа Th17-клеток и синтеза p40 (субъединица ИЛ12 и ИЛ23) [89, 171, 172]. Создается впечатление, что ингибирование ФНО α не всегда контролирует и даже может способствовать активации Th17-типа иммунного ответа [173].

Все это вместе взятое создает предпосылки для разработки новых подходов к лечению ИВЗ, связанных с «двойной ингибацией» ИЛ17 и ФНО α с использованием инновационных биотехнологических методов, основанных на «конструировании» так называемых биспецифических антител [174]. Предварительные данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что биспецифические антитела, связывающие ИЛ17 и ФНО α , более сильно ингибируют синтез «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6, ИЛ8, Г-КСФ) и ММП в культуре синовиальных фибробластов, стимулированных ФНО α и ИЛ17, чем мАТ к ФНО α и ИЛ17 по отдельности [175]. В экспериментах на модели артрита у ФНО-трансгенных мышей установлено, что эти антитела эффективно подавляют воспаление и деструкцию суставов. В настоящее время в процессе разработки и клинической апробации находятся несколько биспецифических антител к ИЛ17/ФНО α , в том числе АВТ-122, включающие двойной вариабильный домен иммуноглобулина, один из Fab-фрагментов которого направлен против ФНО α , а другой – ИЛ17, и COVA322 – рекомбинантная молекула, состоящая из полностью человеческих антител к ФНО α и фуномера (небольшой, с молекулярной массой 7 кДа, глобулярный белок), связывающий с высокой аффинностью ИЛ17А [176].

ЛИТЕРАТУРА

- Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol.* 1989;7:145-73. doi: 10.1146/annurev.iy.07.040189.001045
- Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med.* 2009;361:888-98. doi: 10.1056/NEJMra0707449
- Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and Th17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11:763-76. doi: 10.1038/nrd3794
- Rouvier E, Luciani MF, Mattei MG, et al. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol.* 1993;150:5445-56.
- Painter YZ, Fanslow SL, Ulrich WC, et al. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J Immunol.* 1995;155:5483-6.
- Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology.* 2010;129:311-21. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03240
- Gaffen SL. Recent advances in the IL-17 cytokine family. *Curr Opin Immunol.* 2011;23:613-9. doi: 10.1016/j.coi.2011.07.006
- Kleinschek MA, Owyang AM, Joyce-Shaikh B, et al. IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2007;204:161-70. doi: 10.1084/jem.20061738
- Aarvak T, Chabaud M, Miossec P, Natvig JB. IL-17 is produced by some proinflammatory Th1/Th0 cells but not by Th2 cells. *J Immunol.* 1999;162:1246-51.
- Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature.* 2003;421:744-8. doi: 10.1038/nature01355
- Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med.* 2015;2:719-29. doi: 10.1038/nm.3895
- Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Ann Rev Immunol.* 2009;27:485-517. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132710

Особый интерес представляют разработки российских ученых. В ЗАО «БИОКАД» были созданы биспецифические мАТ к ФНО α и к ИЛ17 – VCD-121. Доклиническое изучение российского «биспецифика» VCD-121 демонстрирует противовоспалительную активность препарата в тестах *in vitro* и *in vivo*, причем специфическая активность VCD-121 в отношении мишеней ФНО α и ИЛ17 в 2–3 раза выше, чем у мАТ к ФНО α (АДА) и мАТ к ИЛ17. Планируется дальнейшее изучение препарата в ходе клинических исследований.

Таким образом, ингибция ИЛ17 с использованием СЕК – прорыв в лечении псориаза и, вероятно, наиболее тяжелых субтипов ПсА и АС. Уже сейчас доказаны важнейшие клинические достоинства терапии СЕК – преодоление резистентности к ингибиторам ФНО α . Большие успехи достигнуты и в расшифровке механизмов дисрегуляции Th17-типа иммунного ответа. Это создает предпосылки для совершенствования терапии ИВЗ человека, патогенетически связанных с активацией оси ИЛ23/ИЛ17, спектр которых неуклонно расширяется. Однако остается много нерешенных проблем, обусловленных в первую очередь гетерогенностью механизмов иммунопатогенеза ИВЗ в рамках эндотипов (субтипы заболевания, связанные с различными иммунопатологическими механизмами) этих болезней [166], что затрудняет персонализацию терапии как в дебюте, так и в процессе их прогрессирования. Можно надеяться, что по мере накопления клинического опыта фармако-терапии ИВЗ с использованием ГИБП с различными механизмами действия будут не только улучшены результаты лечения «тяжелых» пациентов, страдающих ИВЗ, но и получены новые факты, позволяющие расширить представления о фундаментальных механизмах патогенеза этих заболеваний.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за представление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

13. Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2014;13:668-77. doi: 10.1016/j.autrev.2013.12.004
14. Sabat R, Ouyang W, Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13:21-38. doi: 10.1038/nrd4176
15. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:479-89. doi: 10.1038/nri2800
16. Isalovic N, Daigo K, Mantovani A, Selmi C. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *J Autoimmun*. 2015;60:1-11. doi: 10.1016/j.jaut.2015.04.006
17. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting. *Trends Molec Med*. 2016;22:230-41. doi: 10.1016/j.molmed.2016.01.001
18. Benedetti G, Miossec P. Interleukin 17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2014;44:339-47. doi: 10.1002/eji.201344184
19. Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic targeting of IL-17 and IL-23 cytokines in immune-mediated disease. *Ann Rev Med*. 2016;67:337-53. doi: 10.1146/annurev-med-051914-021944
20. Boehncke W-H, Schon MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386:983-94. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7
21. Sakkas LI, Bogdanos DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17 axis data. *Autoimmun Rev*. 2017 Jan;16(1):10-15. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.015
22. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol*. 2009;129:79-88. doi: 10.1038/jid.2008.194
23. Lowes MA, Suarez-Farinas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Ann Rev Immunol*. 2014;32:227-55. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225
24. Marinoni B, Celebelli A, Massarotti MS, Selmi C. The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenesis and therapeutic implications. *Autoimmun Highlights*. 2014;5:9-19. doi: 10.1007/s13317-013-0057-4
25. Arakawa A, Siewert K, Stohr J, et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med*. 2015;212:2203-12. doi: 10.1084/jem.20151093
26. Lande R, Botti E, Jandus C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun*. 2014;5:5621. doi: 10.1038/ncomms6621
27. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1339-50. doi: 10.1038/jid.2009.59
28. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *New Engl J Med*. 2016;374:2563-74. doi: 10.1056/NEJMral406182
29. Smith JA, Colbert RA. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheum*. 2014;66:231-41. doi: 10.1002/art.38291
30. Hreggvidsdottir HS, Noordenbos T, Baeten DL. Inflammatory pathways in spondyloarthritis. *Mol Immunol*. 2014;57:28-37. doi: 10.1016/j.molimm.2013.07.016
31. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, et al. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13:496-502. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.050
32. Галушко ЕА, Гордеев АВ. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов — молекулярные механизмы. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):299-307 [Galushko EA, Gordeev AV. Modern idea on the pathogenesis of spondyloarthritis: molecular mechanisms. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):299-307 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-299-307
33. Lories RJ, Baeten DL. Differences in pathophysiology between rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:S10-4.
34. Reveille JD, Sims AM, Danoy P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010;42:123-7. doi: 10.1038/ng.513
35. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis—insights into pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:81-91. doi: 10.1038/nrrheum.2015.133
36. Farh KK, Marson A, Zhu J, et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature*. 2015; 518:337-43. doi: 10.1038/nature13835
37. Glatigny S, Fert I, Blaton MA, et al. Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2012;64:110-20. doi: 10.1002/art.33321
38. Abe Y, Ohtsuiji M, Ohtsuiji N, et al. Ankylosing enthesitis associated with up-regulated IFN-gamma and IL-17 production in (BXSb x NZB) F(1) male mice: a new mouse model. *Mod Rheumatol*. 2009;19:316-22.
39. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-gamma+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med*. 2012;18:1069-76. doi: 10.1038/nm.2817
40. Zhang L, Li YG, Li YH, et al. Increased frequencies of Th22 cells as well as Th17 cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2012;7:e31000. doi: 10.1371/journal.pone.0031000
41. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E, Dumoulin G. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74:304-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.11.005
42. Mei Y, Pan F, Gao J, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2011;30:269-73. doi: 10.1007/s10067-010-1647-4
43. Liu W, Wu YH, Zhang L, et al. Elevated serum levels of IL-6 and IL-17 may associate with the development of ankylosing spondylitis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:17362-76.
44. Wang X, Lin Z, Wei Q, et al. Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2009;29:1343-7. doi: 10.1007/s00296-009-0883-x
45. Coffre M, Roumier M, Rybczynska M, et al. Combinatorial control of TH17 and TH1 cell function by genetic variation at genes associated with the IL-23 signaling pathway in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1510-21. doi: 10.1002/art.37936
46. Singh R, Aggarwal A, Misra R. TH1/TH17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy. *J Rheumatol*. 2007;34:2285-90.
47. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, et al. Increased numbers of circulating polyfunctional TH17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2307-17. doi: 10.1002/art.23655
48. Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS. Frequency and phenotype of peripheral blood TH17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1647-56. doi: 10.1002/art.24568
49. Shao LL, Zhang L, Hou Y, et al. Increased frequencies of TH22 cells as well as TH17 cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*. 2012;7:e31000. doi: 10.1371/journal.pone.0051339
50. Bowness P, Ridley A, Shaw J, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol*. 2011;186:2672-80. doi: 10.4049/jimmunol.1002653
51. Jansen DT, Hameetman M, van Bergen J, et al. IL-17-producing CD4+ T cells are increased in early, active axial spondyloarthritis including patients without imaging abnormalities. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:728-35. doi: 10.1093/rheumatology/keu382
52. Gracey E, Yao Y, Green B, et al. Sexual dimorphism in the Th17 signature of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:679-89. doi: 10.1002/art.39464

53. Van der Horst-Bruinsma IE, Zack DJ, Szumski A, Koenig AS. Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1221-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202431
54. Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R95. doi: 10.1186/ar3370
55. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:99-109. doi: 10.1002/art.33396
56. Leijten EF, van Kempen TS, Boes M, et al. Brief report: enrichment of activated group 3 innate lymphoid cells in psoriatic arthritis synovial fluid. *Arthritis Rheum*. 2015;67:2673-8. doi: 10.1002/art.39261
57. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, et al. Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1739-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206323
58. Stoll ML. Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis. *Clin Immunol*. 2015;159:134-42. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.001
59. Costello ME, Elewaut D, Kenna TJ, Brown MA. Microbes, the gut and ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:214. doi: 10.1186/ar4228
60. Галушко ЕА, Гордеев АВ. Концепция «болезни барьерного органа» в патогенезе спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):199-205 [Galushko EA, Gordeev AV. The concept of barrier organ disease in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):199-205 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-199-205
61. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, et al. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2633-43. doi: 10.1002/art.24763
62. Lin P, Bach M, Asquith M, et al. HLA-B27 and human beta2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *PLoS One*. 2014;9:e105684. doi: 10.1371/journal.pone.0105684
63. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009;139:485-98. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.033
64. Yang Y, Torchinsky MB, Gobert M, et al. Focused specificity of intestinal TH17 cells towards commensal bacterial antigens. *Nature*. 2014;510:152-6. doi: 10.1038/nature13279
65. Zielinski CE, Mele F, Aschenbrenner D, et al. Pathogen-induced human TH17 cells produce IFN-gamma or IL-10 and are regulated by IL-1beta. *Nature*. 2012;484:514-8. doi: 10.1038/nature10957
66. Ciccia F, Bombardieri M, Principato A, et al. Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:955-65. doi: 10.1002/art.24389
67. Wright PB, McEntegart A, McCarey D, et al. Ankylosing spondylitis patients display altered dendritic cell and T cell populations that implicate pathogenic roles for the IL-23 cytokine axis and intestinal inflammation. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:120-32. doi: 10.1093/rheumatology/kev245
68. Takahashi N, Vanlaere I, de Rycke R, et al. IL-17 produced by Paneth cells drives TNF-induced shock. *J Exp Med*. 2008;205:1755-61. doi: 10.1084/jem.20080588
69. Sherlock JP, Buckley CD, Cua DJ. The critical role of interleukin-23 in spondyloarthropathy. *Mol Immunol*. 2014;57:38-43. doi: 10.1016/j.molimm.2013.06.010
70. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: Enthesitis: New insights into pathogenesis, diagnostic modalities, and treatment. *Arthritis Rheum*. 2016;68:312-22. doi: 10.1002/art.39458
71. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:415-29. doi: 10.1038/nrrheum.2015.53
72. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):545-52 [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):545-52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1547
73. Nakae S, Nambu A, Sudo K, Iwakura Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol*. 2003;171:6173-7. doi: 10.4049/jimmunol.171.11.6173
74. Bush K, Farmer K, Walker J, Kirkham B. Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG1 Fc fusion protein. *Arthritis Rheum*. 2002;46:802-5. doi: 10.1002/art.10173
75. Chao C, Chen S, Adamopoulos I, et al. Anti-IL-17A therapy protects against bone erosion in experimental models of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity*. 2011;44:243-52. doi: 10.3109/08916934.2010.517815
76. Koenders M, Lubberts E, Oppers-Walgreen B, et al. Blocking of interleukin-17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and interleukin-1. *Am J Pathol*. 2005;167:141-9. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62961-6
77. Ishiguro A, Akiyama T, Adachi H, et al. Therapeutic potential of anti-interleukin-17A aptamer: suppression of interleukin-17A signaling and attenuation of autoimmunity in two mouse models. *Arthritis Rheum*. 2011;63:455-66. doi: 10.1002/art.30108
78. Metawi S, Abbas D, Kamal M, Ibrahim M. Serum and synovial fluid levels of interleukin-17 in correlation with disease activity in patients with RA. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1201-7. doi: 10.1007/s10067-011-1737-y
79. Moran E, Mullan R, McCormick J, et al. Human rheumatoid arthritis tissue production of IL-17A drives matrix and cartilage degradation: synergy with tumour necrosis factor- α , Oncostatin M and response to biological therapies. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R113. doi: 10.1186/ar2772
80. Suurmond J, Dorjee A, Boon M, et al. Mast cells are the main interleukin 17-positive cells in anticitrullinated protein antibody-positive and -negative rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R150. doi: 10.1186/ar3466
81. Ziolkowska M, Koc A, Luszczkiewicz G, et al. High levels of IL-17 in rheumatoid arthritis patients: IL-15 triggers in vitro IL-17 production via cyclosporine A-sensitive mechanism. *J Immunol*. 2000;164:2832-8. doi: 10.4049/jimmunol.164.5.2832
82. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R784-95. doi: 10.1186/ar1733
83. Kokkonen H, Söderström I, Rocklöv J, et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:383-91. doi: 10.1002/art.27186
84. Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, et al. A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat Genetics*. 2010;42:515-9. doi: 10.1038/ng.583
85. Annunziato F, Santarlasci V, Maggi L, et al. Reasons for rarity of Th17 cells in inflammatory sites of human disorders. *Semin Immunol*. 2013;25:299-304. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.011
86. Kotake S, Nanke Y, Yago T, et al. Elevated ratio of Th17 cell-derived Th1 cells (CD161(+)Th1 Cells) to CD161(+)Th17 cells in peripheral blood of early-onset rheumatoid arthritis patients. *Biomed Res Int*. 2016;2016:4186027. doi: 10.1155/2016/4186027

87. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53:421-33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
88. Chen D, Chen Y, Chen H, et al. Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy. *Arthritis Res Ther*. 2012;13:R126. doi: 10.1186/ar3431
89. Alzabin S, Abraham S, Taher T, et al. Incomplete responses of inflammatory arthritis to TNF α blockade is associated with the Th17 pathway. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1741-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201024
90. Ambarus C, Yeremenko N, Tak PP, Baeten D. Pathogenesis of spondyloarthritis: autoimmune or autoinflammatory? *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24:351-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283534df4
91. Belasco J, Louie JS, Gulati N, et al. Comparative genomic profiling of synovium versus skin lesions in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:934-44. doi: 10.1002/art.38995
92. Van Baarsen LG, Lebre MC, van der Coelen D, et al. Heterogeneous expression pattern of interleukin 17A (IL-17A), IL-17F and their receptors in synovium of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: possible explanation for non-response to anti-IL-17 therapy. *Arthritis Res Ther*. 2014 Aug 22;16:426. doi: 10.1186/s13075-014-0426-z
93. Mendes D, Correia M, Barbedo M, et al. Behcet's disease – a contemporary review. *J Autoimmun*. 2009;32:178-88. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.011
94. Hamzaoui K, Bouali E, Ghorbel I, et al. Expression of Th-17 and ROR γ t mRNA in Behcet's Disease. *Med Sci Monit*. 2011;17:227-34. doi: 10.12659/MSM.881720
95. Takeuchi M, Usui Y, Okunuki Y, et al. Immune responses to interphotoreceptor retinoid-binding protein and S-antigen in Behcet's patients with uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:3067-75. doi: 10.1167/iovs.09-4313
96. Chi W, Zhu X, Yang P, et al. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behcet patients with active uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:3058-64. doi: 10.1167/iovs.07-1390
97. Mizuki N, Meguro A, Ota M, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behcet's disease susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010;42:703-6. doi: 10.1038/ng.624
98. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behcet's disease. *Nat Genet*. 2010;42:698-702. doi: 10.1038/ng.625
99. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358:929-39. doi: 10.1056/NEJMr071297
100. Kytтарыс VC, Zhang Z, Kuchroo VK, et al. Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice. *J Immunol*. 2010;184:4605-9. doi: 10.4049/jimmunol.0903595
101. Pisitkun P, Ha H-L, Wang H, et al. Interleukin-17 cytokines are critical in development of fatal lupus glomerulonephritis. *Immunity*. 2012;37:1104-15. doi: 10.1016/j.immuni.2012.08.014
102. Amariljo G, Lourenco EV, Fu-Dong Shi, La Cava A. IL-17 promotes murine lupus. *J Immunol*. 2014;193:540-3. doi: 10.4049/jimmunol.1400931
103. Wong CK, Lit LC, Tam LC, et al. Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: implications for Th-17-mediated inflammation in autoimmunity. *Clin Immunol*. 2008;127:385-93. doi: 10.1016/j.clim.2008.01.019
104. Chen XQ, Yu YC, Deng HH, et al. Plasma IL-17A is increased in new-onset SLE patients and associated with disease activity. *J Clin Immunol*. 2010;30:221-5. doi: 10.1007/s10875-009-9365-x
105. Vincent FB, Northcott M, Hoi A, et al. Clinical associations of serum interleukin-17 in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R97. doi: 10.1186/ar4277
106. Zhao XF, Pan HF, Yuan H, et al. Increased serum interleukin 17 in patients with systemic lupus erythematosus. *Mol Biol Rep*. 2010;37:81-5. doi: 10.1007/s11033-009-9533-3
107. Chen DY, Chen YM, Wen MC, et al. The potential role of Th17 cells and Th17-related cytokines in the pathogenesis of lupus nephritis. *Lupus*. 2012;21:1385-96. doi: 10.1177/0961203312457718
108. Crispin JC, Oukka M, Bayliss G, et al. Expanded double negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus produce IL-17 and infiltrate the kidneys. *J Immunol*. 2008;15:181:8761-6 doi: 10.4049/jimmunol.181.12.8761
109. Yang J, Chu Y, Yang X, et al. Th17 and natural Treg cell population dynamics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1472-83. doi: 10.1002/art.24499
110. Wang Y, Ito S, Chino Y, et al. Laser microdissection-based analysis of cytokine balance in the kidneys of patients with lupus nephritis. *Clin Exp Immunol*. 2010;159:1-10. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04031.x
111. Du J, Li Z, Shi J, Bi L. Associations between serum interleukin-23 levels and clinical characteristics in patients with systemic lupus erythematosus. *J Int Med Res*. 2014;42:1123-30. doi: 10.1177/0300060513509130
112. Rana A, Minz RW, Aggarwal R, et al. Gene expression of cytokines (TNF- α , IFN- γ), serum profiles of IL-17 and IL-23 in paediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21:1105-12. doi: 10.1177/0961203312451200
113. Smith S, Gabhann JN, Higgs R, et al. Enhanced interferon regulatory factor 3 binding to the interleukin-23p19 promoter correlates with enhanced interleukin-23 expression in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1601-9. doi: 10.1002/art.33494
114. Puwipirom H, Hirankarn N, Sodsai P, et al. Increased interleukin-23 receptor(+) T cells in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R215. doi: 10.1186/ar3194
115. Mok MY, Wu HJ, Lo Y, Lau CS. The relation of interleukin 17 (IL-17) and IL-23 to Th1/Th2 cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010;37:2046-52. doi: 10.3899/jrheum.100293
116. Yang X-Y, Wang H-Y, Zhao X-Y, et al. Th22, but not Th17 might be a good index to predict the tissue involvement of systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol*. 2013;33:767-74. doi: 10.1007/s10875-013-9878-1
117. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M. Advances in the understanding and treatment of systemic complications in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;26:520-7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000096
118. Nguyen CG, Yin H, Lee BH, et al. Pathogenic effect of interleukin-17A in induction of Sjögren's syndrome-like disease using adenovirus-mediated gene transfer. *Arthritis Res Ther*. 2010;12, no. 6, article R220. doi: 10.1186/ar3207
119. Lin X, Rui K, Deng J, et al. Th17 cells play a critical role in the development of experimental Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1302-10. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204584
120. Nguyen CQ, Hu MH, Li Y, et al. Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjögren's syndrome: findings in humans and mice. *Arthritis Rheum*. 2008;58:734-43. doi: 10.1002/art.23214
121. Fei Y, Zhang W, Lin D, et al. Clinical parameter and Th17 related to lymphocytes infiltrating degree of labial salivary gland in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2014;33:523-9. doi: 10.1007/s10067-013-2476-z
122. Sakai A, Sugawara Y, Kuroishi T, et al. Identification of IL-18 and Th17 cells in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome, and amplification of IL-17-mediated secretion of inflammatory cytokines from salivary gland cells by IL-18. *J Immunol*. 2008;181:2898-906. doi: 10.4049/jimmunol.181.4.2898

123. Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, et al. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjögren's syndrome immunopathogenesis. *Amer J Pathol.* 2009;175:1167-77. doi: 10.2353/ajpath.2009.090319
124. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, et al. Potential involvement of IL-22 and IL-22-producing cells in the inflamed salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:295-301. doi: 10.1136/ard.2011.154013
125. Alunno A, Carubbi F, Caterbi S, et al. The role of T helper 17 cell subsets in Sjögren's syndrome: similarities and differences between mouse model and humans. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:e42. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205517
126. Lavoie TN, Stewart CM, Berg KM, et al. Expression of interleukin-22 in Sjögren's syndrome: significant correlation with disease parameters. *Scand J Immunol.* 2011;74:377-82. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02583.x
127. Li L, He J, Zhu L, et al. Clinical relevance of IL-17-producing CD4+CD161+ cell and its subpopulations in primary Sjögren's syndrome. *J Immunol Res.* 2015; Article ID 307453. doi: 10.1155/2015/307453
128. Корсакова ЮЛ, Станислав МЛ, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Устекинумаб – новый препарат для лечения псориаза и псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):170-81 [Korsakova YL, Stanislav ML, Denisov LN, Nasonov EL. Ustekinumab is a new drug to treat psoriasis and psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):170-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-646
129. Hueber W, Patel D, Dryja T, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med.* 2010;2:52ra72. doi: 10.1126/scitranslmed.3001107
130. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 2:ii116–ii123. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202371
131. Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol.* 2013;168:412-21. doi: 10.1111/bjd.12110
132. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al; ERASURE Study Group, FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258
133. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, et al; FEATURE Study Group. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol.* 2015;172:484-93.
134. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Sep 20. pii: S0190-9622(16)30624-7. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.008
135. McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:349-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202646
136. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al; FUTURE 1 Study Group. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2015;373:1329-39. doi: 10.1056/NEJMoa1412679
137. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al; FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;386:1137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5
138. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab provides sustained improvements in psoriatic arthritis: 2-year efficacy and safety results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2015;67 Suppl 10.
139. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, et al. Efficacy of subcutaneous secukinumab in patients with active psoriatic arthritis stratified by prior tumor necrosis factor inhibitor use: Results from the randomized placebo-controlled FUTURE 2 study. *J Rheumatol.* June 15 2016. doi: 10.3899/jrheum.160275
140. Strand V, Husni ME, Reichmann W, et al. Network meta-analysis of tumor necrosis factor, interleukins, and phosphodiesterase-4 inhibitor in the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2015;67 Suppl. 10.
141. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM 3rd. Indirect comparisons of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2016;35:1795-803. doi: 10.1007/s10067-016-3204-2
142. McInnes IB, Nash P, Ritchlin C, et al. Secukinumab for the treatment of psoriatic arthritis: comparative effectiveness results versus licensed biologics and apremilast from a network meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:348-349. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.1716
143. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;382:1705-13. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61134-4
144. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17a inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373:2534-48 doi: 10.1056/NEJMoa1505066
145. Baeten D, Braun J, Sieper J, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: 2-year efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2015;67 Suppl 10.
146. Braun J, Deodhar AA, Sieper J, et al. Secukinumab significantly improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial with subcutaneous loading and maintenance dosing [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2015;67 Suppl 10.
147. Baeten D, Blanco R, Geusens P, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in anti-TNF-naïve patients and those previously exposed to anti-TNF therapy: 52-week results from two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2015;67 Suppl 10.
148. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al; MEASURE 2 Study Group. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug 31. pii: annrheumdis-2016-210023. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210023
149. Baraliakos X, Borah B, Braun J, et al. Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:408-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207544
150. Baraliakos X, Deodhar A, Braun J, et al. Effect of interleukin-17A inhibition on spinal radiographic changes through 2 years in patients with active ankylosing spondylitis: results of a phase 3 study with secukinumab [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2015;67 Suppl 10.
151. Genovese M, Durez P, Richards H, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis: a phase II, dose-finding, double-blind, randomised, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:863-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201601

152. Genovese MC, Durez P, Richards HB, et al. One-year efficacy and safety results of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis: phase II, dose-finding, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol*. 2014;41:414-21. doi: 10.3899/jrheum.130637
153. Tlustochowicz W, Rahman P, Seriola B, et al. Efficacy and safety of subcutaneous and intravenous loading dose regimens of secukinumab in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized phase II study. *J Rheumatol*. 2016;43:495-503. doi: 10.3899/jrheum.150117
154. Burmester GR, Durez P, Shestakova G, et al. Association of HLA-DRB1 alleles with clinical responses to the anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:49-55. doi: 10.1093/rheumatology/kev258
155. De Almeida DE, Ling S, Holoshitz J. New insights into the functional role of the rheumatoid arthritis shared epitope. *FEBS Lett*. 2011;585:3619-26. doi: 10.1016/j.febslet.2011.03.035
156. Koenders MI, Marijnissen RJ, Joosten LA, et al. T cell lessons from the rheumatoid arthritis synovium SCID mouse model: CD3-rich synovium lacks response to CTLA-4Ig but is successfully treated by interleukin-17 neutralization. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1762-70. doi: 10.1002/art.34352
157. Sugita S, Kawazoe Y, Imai A, et al. Inhibition of Th17 differentiation by anti-TNF-alpha therapy in uveitis patients with Behcet's disease. *Arthr Res Ther*. 2012;14:R99. doi: 10.1186/ar3824
158. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*. 2009;58:1152-67. doi: 10.1136/gut.2008.163667
159. Sarra M, Pallone F, MacDonald TT, Monteleone G. IL-23/IL-17 axis in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1808-13. doi: 10.1002/ibd.21248
160. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al; Secukinumab in Crohn's Disease Study Group. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012;61:1693-700. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301668
161. Targan SR, Feagan BG, Vermeire S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of AMG 827 in subjects with moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;143:E26. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.084
162. O'Connor W Jr, Zenewicz LA, Flavell RA. The dual nature of T(H)17 cells: shifting the focus to function. *Nat Immunol*. 2010;11:471-6. doi: 10.1038/ni.1882
163. Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Safe*. 2016;15:1413-20. doi: 10.1080/14740338.2016.1221923
164. Mease PJ, McInnes IB, Gottlieb AB, et al. Secukinumab safety and tolerability in patients with active psoriatic arthritis and psoriasis: Results from a pooled safety analysis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2015;67 Suppl 10.
165. Schett G, Elewaut D, McInnes IB, et al. How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med*. 2013;19:822-4. doi: 10.1038/nm.3260
166. McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis – shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:63-8. doi: 10.1038/nrrheum.2015.171
167. Mease PJ, Gottlieb AB, Berman A, et al. The efficacy and safety of clazakizumab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in a phase IIb study of adults with active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(9):2163-73. doi: 10.1002/art.39700
168. Koenders MI, Marijnissen RJ, Devesa I, et al. Tumor necrosis factor-interleukin-17 interplay induces S100A8, interleukin-1 β , and matrix metalloproteinases, and drives irreversible cartilage destruction in murine arthritis: rationale for combination treatment during arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2329-39. doi: 10.1002/art.30418
169. Zwerina K, Koenders M, Hueber A, et al. Anti IL-17A therapy inhibits bone loss in TNF- α -mediated murine arthritis by modulation of the T-cell balance. *Eur J Immunol*. 2012;42:413-23. doi: 10.1002/eji.201141871
170. Notley CA, Inglis JJ, Alzabin S, et al. Blockade of tumor necrosis factor in collagen-induced arthritis reveals a novel immunoregulatory pathway for TH1 and TH17 cells. *J Exp Med*. 2008;205:2491-7. doi: 10.1084/jem.20072707
171. Van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, et al. TH17 cells, but not TH1 cells, from patients with early rheumatoid arthritis are potent inducers of matrix metalloproteinases and proinflammatory cytokines upon synovial fibroblast interaction, including autocrine interleukin-17A production. *Arthritis Rheum*. 2011;63:73-83. doi: 10.1002/art.30093
172. Aerts NE, de Knop KJ, Leysen J, et al. Increased IL-17 production by peripheral T helper cells after tumour necrosis factor blockade in rheumatoid arthritis is accompanied by inhibition of migration-associated chemokine receptor expression. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2264-72. doi: 10.1093/rheumatology/keq224
173. Taylor PC, Williams RO. Combination cytokine blockade: the way forward in therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:14-6. doi: 10.1002/art.38893
174. Kontermann RE, Brinkman U. Bispecific antibodies. *Drug Discov Today*. 2015;20:838-47. doi: 10.1016/j.drudis.2015.02.008
175. Fischer JA, Hueber AJ, Wilson S, et al. Combined inhibition of tumor necrosis factor α and interleukin-17 as a therapeutic opportunity in rheumatoid arthritis: development and characterization of a novel bispecific antibody. *Arthritis Rheum*. 2015;67:51-62. doi: 10.1002/art.38896
176. Kalden JR. Emerging therapies for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2016;3:31-42. doi: 10.1007/s40744-016-0032-4

Интерстициальное поражение легких, ассоциированное с системной склеродермией (прогрессирующим системным склерозом)

Ананьева Л.П.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Лидия Петровна Ананьева;
lpana@yandex.ru

Contact:
Lidia Ananyeva;
lpana@yandex.ru

Поступила 22.12.16



Ананьева Лидия Петровна – заведующая лабораторией микроциркуляции и воспаления ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук, профессор

В основе патогенеза системной склеродермии (ССД) лежат иммунные нарушения, инициирующие воспаление, а также васкулопатия с выраженными нарушениями микроциркуляции и генерализованный фиброз. Поражение легких при ССД обусловлено поражением артерий и/или фиброзирующим процессом в легочной паренхиме и протекает в виде двух основных синдромов, редко сочетающихся у одного больного – легочной артериальной гипертензии и интерстициальных поражений легких (ИПЛ). При ССД поражение легких негативно влияет на прогноз и занимает первое место среди причин смерти. Обзор посвящен ИПЛ – самому частому поражению респираторного тракта при ССД, которое выявляется у 80% больных по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки. Гистологические появления сходны с таковыми идиопатических ИПЛ, но гистологический тип не определяет прогноз. Течение ИПЛ при ССД относительно доброкачественное, нередко субклиническое. Тяжелое прогрессирующее поражение развивается только в 10–15% случаев. Клинически значимые изменения в паренхиме легких развиваются рано, в первые 3–5 лет болезни. По данным функциональных легочных тестов у большинства больных длительно регистрируется относительно сохранная и стабильная форсированная жизненная емкость легких, но у 70–80% больных снижена диффузионная способность легких. Показатели легочных тестов при первом осмотре имеют прогностическое значение – чем они ниже нормы, тем хуже прогноз. Необходимо проведение МСКТ грудной клетки всем больным с впервые установленным диагнозом ССД, так как количественные (распространенность) и качественные (матовое стекло, сотовое легкое) параметры влияют на определение терапевтической тактики. Лечение ИПЛ проводят только больным с очевидными признаками прогрессирования, которые определяют по динамике снижения показателей функциональных легочных тестов. Для лечения ИПЛ применяют иммуносупрессанты, препаратом выбора является циклофосфан; в настоящее время испытываются генно-инженерные биологические препараты, в частности тоцилизумаб.

Ключевые слова: системная склеродермия; интерстициальное поражение легких; мультиспиральная компьютерная томография; форсированная жизненная емкость легких; диффузионная способность легких; прогноз.

Для ссылки: Ананьева Л.П. Интерстициальное поражение легких, ассоциированное с системной склеродермией (прогрессирующим системным склерозом). Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):87–95.

INTERSTITIAL LUNG DISEASE ASSOCIATED WITH SYSTEMIC SCLEROSIS Ananyeva L.P.

The basis for the pathogenesis of systemic sclerosis (SS) is immune disorders that initiate inflammation, as well as vasculopathy with obvious microcirculatory disturbances, and generalized fibrosis. In SS, lung injury is due to an arterial lesion and/or a fibrotic process in the lung parenchyma and occurs as two major syndromes that are rarely concurrent in one patient; these are pulmonary arterial hypertension and interstitial lung disease (ILD). In SS, lung injury negatively affects the prognosis and ranks first among the causes of death. The review focuses on ILD, the most common injury of the respiratory tract in SS, which is detectable in 80% of patients, as evidenced by multi-slice spiral computed tomography (MSCT) of the chest. The histological manifestations are similar to those of idiopathic ILDs, but the histological type does not determine the prognosis. The course of ILD in SS is relatively benign, often subclinical. A severe progressive lesion develops only in 10–15% of cases. Clinically significant changes in the lung parenchyma develop early, within the first 3–5 years of the disease. Pulmonary functional tests show that relatively preserved and stable forced vital capacity is long recorded in the majority of patients, but the diffusing capacity of the lung is reduced in 70–80% of the patients. The values of pulmonary tests during the first

examination are of prognostic value; the lower than normal they are, the worse the prognosis. Chest MSCT should be carried out in all patients with newly diagnosed SS, as the quantitative (prevalence) and qualitative (frosted glass, honeycomb lung) indicators affect the determination of therapy policy. ILD treatment is performed only in patients with obvious signs of progression, which are determined from the time course of changes in the decrease of values of pulmonary functional tests. Immunosuppressants, cyclophosphamide being the drug of choice, are used to treat ILD; biological agents, tocilizumab in particular, are currently being tested.

Key words: systemic sclerosis; interstitial lung disease; multislice spiral computed tomography; forced vital capacity; diffusing capacity of the lung; prognosis.

For reference: Ananyeva LP. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):87-95 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-87-95>

При всех системных аутоиммунных воспалительных заболеваниях поражение легких имеет негативное влияние на прогноз. Это положение особенно наглядно подтверждается при системной склеродермии (ССД)* (прогрессирующем системном склерозе, М.34.0 по МКБ-10) в связи с тем, что в настоящее время поражение легких занимает первое место среди причин смерти при этом заболевании [1].

ССД – аутоиммунное заболевание соединительной ткани с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки), в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз [2–4]. Первичная заболеваемость колеблется от 3,7 до 20,0 на 1 млн населения в год. ССД чаще встречается у женщин (соотношение 7:1) в возрасте 30–50 лет, но первые признаки болезни нередко появляются в молодом возрасте. Клиническая картина болезни отличается полиморфизмом и включает как легкие маломанифестные формы, не требующие лечения, так и тяжелый системный процесс фиброзирование, ведущий к необратимому повреждению жизненно важных органов [5]. При самом тяжелом варианте в первые 2 года от начала болезни остро развивается и быстро прогрессирует генерализованный фиброз кожи (диффузная форма) и внутренних органов (сердца, легких, почек, желудочно-кишечного тракта). Подострое, умеренно прогрессирующее течение клинически и лабораторно характеризуется преобладанием признаков иммунного воспаления (плотный отек кожи, артрит, миозит).

Относительно доброкачественный хронический вариант ССД дебютирует синдромом Рейно, который развивается за несколько лет до возникновения других проявлений болезни, и отличается доминированием сосудистой патологии. При этом варианте кожные изменения имеют ограниченный характер (лимитированная форма), прогрессируют медленно и сопровождаются периферическими сосудистыми ишемическими расстройствами (дигитальные язвы и некрозы) и висцеральной патологией, в частности легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). Прогноз жизни при различных вариантах течения

различен и наиболее серьезен при остром быстропрогрессирующем течении болезни, а также при развитии ЛАГ [6]. В настоящее время, при более ранней диагностике и современной терапии, прогноз больных ССД заметно улучшился.

К сожалению, нередко ССД диагностируется на стадии выраженных клинических проявлений, когда изменения в органах приобрели необратимый характер и терапия неэффективна. Трудности диагностики ССД связаны в первую очередь с тем, что феномен Рейно – маркер ССД, который встречается у 90–95% больных, – длительно (годами) может протекать изолированно, предшествуя развитию других клинических проявлений болезни, особенно при лимитированной форме [7, 8]. Развитие характерных клинических симптомов у ряда больных происходит постепенно, а висцеральная патология может отсутствовать даже в период возникновения кожных проявлений.

При оценке респираторной системы у больных ССД широко используются достижения, полученные при изучении легочных заболеваний другой этиологии. Для оценки выраженности и тяжести поражения легких применяется компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) грудной клетки в сочетании с функциональными легочными тестами (ФЛТ), для анализа гистологических вариантов поражения легких используется современная классификация интерстициальных заболеваний легких и т. д.

Частота легочной патологии при ССД высока. Так, отклонения от нормы при проведении ФЛТ отмечаются у 25–43% больных, изменения на рентгенограммах грудной клетки – у 45–56%. С наибольшей частотой легочные нарушения выявляются при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки – в 70–85% случаев [9–11]. Самые частые проявления вовлечения в патологический процесс респираторного тракта – интерстициальное поражение легких (ИПЛ) и ЛАГ. Часть пациентов с тяжелым легочным фиброзом также могут иметь повышенное давление в легочной артерии, однако в этих случаях легочная гипертензия в основном носит вторичный характер и развивается вследствие хронической гипоксии. Вышеуказанные клинические проявления ССД имеют различные патофизиологические механизмы, различаются по своим клиническим проявлениям, прогнозу и подходам к терапии. Показано, что раннее назначение адекватной терапии ИПЛ и ЛАГ может улучшить прогноз заболевания, в связи с чем необходимо уточнить вариант легочного поражения, имеющийся у конкретного пациента до появления клинической симптоматики дыхательной недостаточности [12, 13]. Настоящий обзор посвящен ИПЛ, ассоциированным с ССД.

Кроме легочной гипертензии, ИПЛ при ССД может сочетаться с адгезивным плевритом (фиброз плевры,

*В России термин «системная склеродермия» является синонимом прогрессирующего системного склероза (М34.0 по МКБ последнего, 10-го, пересмотра). Широкое применение этого названия болезни в отечественной литературе и клинической практике исторически сложилось в связи с использованием его в рабочей номенклатуре и классификации ревматических болезней 1985 г. В тот период развития отечественной ревматологии название «системная склеродермия» было более удобным, поскольку позволяло не смешивать прогрессирующий системный склероз (т. е. системную склеродермию) и рассеянный склероз (неврологическое заболевание) и исключало путаницу между названиями этих разных болезней. Согласно исторически сложившемуся предпочтению и сегодня в отечественной ревматологии нередко используется название болезни «системная склеродермия». В данной статье оба названия болезни используются как синонимы.

спайки) или признаками обструктивного бронхолита. Изредка развиваются эмфизема, бронхоэктазы, более редко — разрыв субплевральных кист и пневмоторакс. Инфекционные осложнения — пневмонии, абсцедирование — возникают реже, чем при других системных ревматических заболеваниях (РЗ). Известно об учащении развития рака легких на фоне склеродермического пневмосклероза: риск развития злокачественных новообразований в легких у больных ССД выше, чем в популяции, в 3–5 раз.

При ИПЛ у больных ССД развивается воспалительный процесс в альвеолах, происходят утолщение мембраны и структурные изменения микроциркуляторного русла, что, по-видимому, является отличительной чертой склеродермического процесса в легких. Легочный фиброз развивается после воспаления альвеол, которое сопровождается пролиферацией фибробластов. Усиленное образование стимулированными фибробластами белков экстрацеллюлярного матрикса (соединительной ткани) происходит под влиянием ростовых факторов и хемокинов — трансформирующего фактора роста, фактора роста тромбоцитов, инсулинового фактора роста и др. Именно цитокинам отводится центральная роль в развитии фиброза при ССД. При прогрессировании болезни эти изменения приводят к развитию фиброза паренхимы и вторичной ЛАГ.

ИПЛ при ССД представлено практически всем известным спектром **гистологических вариантов ИПЛ**:

- неспецифической интерстициальной пневмонией (НСИП);
- обычной интерстициальной пневмонией (ОИП);
- облитерирующим бронхолитом и/или организующейся пневмонией;
- лимфоцитарной пневмонией;
- диффузными альвеолярными геморрагиями.

При изучении биоптатов легких, полученных хирургическим путем у 80 больных ССД, установлено следующее распределение гистологических типов: в 62 случаях была обнаружена НСИП, в 6 — ОИП, в 6 — неклассифицируемый фиброз как конечная стадия процесса, в 4 — облитерирующий бронхолит и в одном случае — организующаяся пневмония [14]. **Таким образом, наиболее частым гистологическим вариантом ИПЛ, ассоциированного с ССД, является НСИП.** При ССД процесс характеризуется воспалением и фиброзом различной степени выраженности, в ряде случаев отчетливо выражен воспалительный компонент, однако в большинстве преобладает фиброзный вариант, мало отличимый от ОИП, для которой характерны выраженные и тяжелые фиброзные изменения легочной ткани. Интересно, что у больных ССД в биоптатах могут быть обнаружены два разных гистологических типа, даже при исследовании нескольких биопсий в пределах одной доли легкого, поэтому дифференциальная диагностика НСИП (особенно в стадии фиброза) от ОИП трудна и не всегда возможна.

Клиническая картина ИПЛ при ССД неспецифична, ведущие жалобы больных — одышка и сухой или малопродуктивный кашель. Эти симптомы встречаются и при ЛАГ. При осмотре выявляют крепитацию — важный физикальный признак, который ассоциируется с распространенными фиброзными изменениями в легких. Гипертрофическая остеоартропатия — «барабанные пальцы» и «часовые стекла» — встречается редко. **В связи**

со скудностью, неспецифичностью и зачастую поздним появлением клинических признаков ИПЛ информация, получаемая при физикальном обследовании, имеет второстепенное значение для своевременной диагностики поражения легких при ССД. Поражение легких при ССД может протекать бессимптомно, стерто (субклинически) или как «клинически значимое». Четкой дефиниции этого понятия нет, и оно означает наличие одышки и/или кашля и крепитации у больных с рентгенологическими проявлениями легочного фиброза [15, 16]. Тяжелое поражение легких, т. е. снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) <50%, развивается только у 10–15% больных, чаще при диффузной форме болезни [17]. По рентгенологическим данным, у больных ССД с лимитированной и диффузной формами исходно ИПЛ имеет практически идентичные характеристики и встречается примерно с одинаковой частотой [18]. При анализе когорты из 398 пациентов с ССД, наблюдавшихся в течение 15 лет, было отмечено более благоприятное течение ИПЛ при лимитированной форме ССД, при этом клинически значимое ИПЛ развилось у 42% пациентов с диффузной и у 22% пациентов с лимитированной формой ССД [19].

В редких случаях (4–5%) ССД, как и другие РЗ, дебютирует с ИПЛ, поэтому определенный период времени в клинической картине доминирует поражение легких, а симптомы системного РЗ отсутствуют или выражены незначительно и не привлекают внимание врача. Поэтому у больных ИПЛ, особенно женского пола и младше 50 лет, целесообразно обратить внимание на признаки, которые могут свидетельствовать о возможном ревматическом заболевании. При сборе анамнеза важно расспросить о признаках синдрома Рейно, кожных изменениях (эритематозные или геморрагические высыпания), артралгиях или артрите (припухлости суставов), утренней скованности, проксимальной мышечной слабости, дисфагии, сухости рта и глаз, признаках фотосенсибилизации или фотодерматоза, гематологических нарушениях — анемии, лейко- и/или тромбоцитопении. Больные могут жаловаться на дисфагию, связанную с гипотонией пищевода на фоне гастроэзофагеального рефлюкса. При осмотре можно обнаружить такие характерные для РЗ проявления, как посинение и/или побеление пальцев (феномен Рейно), отечность кисти, кожные язвочки на кончиках пальцев, мелкие отложения кальция в мягких тканях, «руку механика» (сухая с трещинами кожа кистей), склеродактилию (уплотнение кожи пальцев рук со сгибательными контрактурами), телеангиэктазии, папулы Готтрона (гиперемия и уплотнение кожи над пястно-фаланговыми и межфаланговыми суставами кистей), участки алопеции, кожные «васкулитные» высыпания, язвы слизистой оболочки рта, припухлость суставов, проксимальную мышечную слабость, эритему и/или периорбитальный отек, «сухой синдром» (ксеростомия/ксерофтальмия) и др.

Общая рентгенологическая семиотика поражения интерстиция у больных ССД близка к таковой при идиопатическом ИПЛ [20, 21]. При ассоциированном со склеродермией поражении паренхимы наиболее часто обнаруживают признаки «матового стекла» в сочетании с элементами умеренно выраженного легочного фиброза, что характерно для гистологического варианта идиопатической НСИП. В то же время у больных ССД нередко (до

1/3 случаев) обнаруживают элементы сотового легкого, что не характерно для НСИП, но типично для ОИП. Эти рентгенологические особенности подтверждают данные о том, что при ИПЛ у больных ССД черты этих двух гистологических вариантов могут сочетаться. Частота выявления ретикулярных изменений достигает 80–90%, при этом «матовое стекло» определяют у 35–50% больных, а симптомы сотового легкого – в 30–37% случаев. По данным российских авторов, наиболее часто регистрировались КТ-признаки фиброза: линейные и ретикулярные изменения, «матовое стекло», бронхоэктазы (тракционные, мешотчатые), сотовое легкое [22]. Редки-

ми находками были очаговые инфильтративные изменения, зоны консолидации, буллы и основные типы эмфизематозной перестройки паренхимы. Изменения интерстиция в половине случаев сочетались с уплотнением плевры вследствие ее фиброзных изменений. Практически не наблюдался плевральный выпот (экссудативный плеврит). Увеличенные лимфатические узлы средостения встречались редко (см. таблицу).

В целом у больных ССД фиброз легких не столь грубый, а относительная доля «матового стекла» больше, чем у больных с идиопатическим легочным фиброзом.

Для ИПЛ, ассоциированного с ССД, характерно симметричное поражение, которое у подавляющего числа больных начинается с базальных отделов. Для ССД характерно субплевральное расположение начальных признаков фиброзирующего процесса в «плащевой зоне», особенно в VI сегменте. В последующем процесс может распространяться на вышележащие отделы легких, но это происходит не у всех больных. По данным КТВР изолированное поражение базальных отделов встречалось у 23% больных, распространение процесса на VI сегмент – еще у 22%, вовлечение нижней и средней долей – в 28% случаев, а признаки поражения всех отделов легких – в 27% случаев [11]. *Примечательно, что средние и, особенно, верхние отделы легких практически никогда не вовлекаются изолированно, без поражения нижележащих отделов. Такое «восходящее» распространение процесса очень характерно для ССД*, хотя встречаются и исключения из правила. Так, описано поражение всех отделов одного легкого при ССД [23]. Распространенность ИПЛ имеет большое значение при ССД, поскольку влияет на выживаемость. Например, при объеме поражения легких >20% выживаемость оказалась достоверно хуже, чем у больных с меньшим объемом поражения [10].

Поражение базальных отделов легких характерно и для идиопатической ОИП, и для НСИП, однако строгая последовательность вовлечения зон не имеет такой отчетливой «хронологической» закономерности, как при ССД. При идиопатических пневмониях одновременное с нижними вовлечение средних и верхних отделов встречается значительно чаще (до 70%), возможно (хотя и редко) изолированное или преимущественное поражение верхних отделов, а в целом отдельные гистоморфологические варианты идиопатических ИПЛ существенно различаются локализацией поражения. Так, для ОИП характерно диффузное поражение легких, для десквамативной пневмонии – многоочаговое, а для лимфоцитарной пневмонии никакой доминантности в распространении не отмечено вовсе.

При изменениях во всех отделах легких симптоматика фиброзного процесса была более выраженной и разнообразной, чем при изолированном поражении нижних долей [11]. Закономерным представляется тот факт, что по мере вовлечения средних и верхних отделов легких клинические проявления ИПЛ становились более очевидными (рис. 1).

Частота выявления основных радиологических признаков у больных ССД с ИПЛ (n=113) [22]

Радиологический признак	Число больных, n (%)
Линейные и ретикулярные изменения:	
утолщение центрального интерстиция	51 (45)
утолщение стенок бронхов	90 (80)
перибронховаскулярные муфты	48 (43)
утолщение междольковых перегородок равномерное	87 (77)
утолщение внутридольковых перегородок	111 (98)
Очаговые изменения:	
перилимфатические очаги	2 (2)
центрилобулярные очаги	1 (1)
Локальное увеличение плотности легочной ткани:	
инфильтраты	2 (2)
«матовое стекло»	72 (64)
зоны консолидации	13 (12)
Локальное понижение плотности легочной ткани:	
центрилобулярная эмфизема	1 (1)
панлобулярная эмфизема	4 (4)
мешотчатые и цилиндрические бронхоэктазы	43 (38)
тракционные бронхоэктазы	23 (20)
сотовое легкое:	37 (33)
– мелкие кисты при сотовом легком	37 (33)
– крупные кисты при сотовом легком	8 (7)
Внепаренхиматозные изменения:	
утолщение плевры	57 (50)
плевральный выпот организованный	2 (2)
увеличенные лимфатические узлы средостения	6 (5)

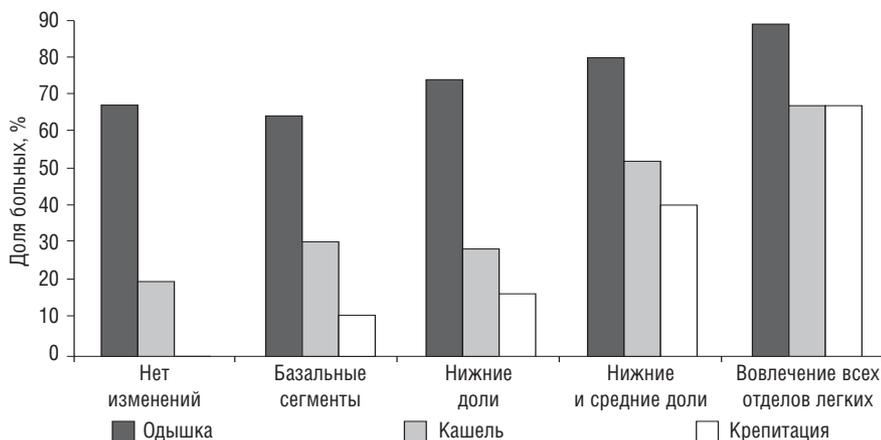


Рис. 1. Частота встречаемости основных клинических симптомов у пациентов без рентгенологических признаков ИПЛ и с различной распространенностью КТВР-изменений (n=138; по [11])

Проведение МСКТ у больных ССД позволяет не только выявить характерные симптомы ИПЛ, но и оценить объем поражения и стадию развития патологического процесса в легких у данного больного, поэтому оценка исходных рентгенологических проявлений представляется исключительно важной с точки зрения выбора терапевтической стратегии и тактики. **Это диктует необходимость углубленного обследования с использованием МСКТ всех больных ССД, независимо от клинической формы, в возможно более ранние сроки для своевременного выявления и лечения ИПЛ. Представляется очевидной необходимость проведения МСКТ грудной клетки всем больным с впервые установленным диагнозом ССД.** На рис. 2 представлен распространенный фиброзирующий процесс в легочной паренхиме, выявленный при первом обращении больной ССД.

Данные литературы свидетельствуют о том, что первые годы ССД являются определяющими в плане возникновения и развития висцеритов вообще и ИПЛ в частности. Известно, что начало фиброзирующего процесса в легких у большинства больных приходится на первые 4–6 лет болезни [24]. Наибольшая потеря легочных объемов (основной функциональный признак фиброзирующего процесса) происходила в первые 2 года, даже если у больных не было клинических проявлений поражения легких. В последующем темпы снижения легочных объемов существенно замедляются, при этом давность болезни становится тем фактором, по которому можно предположительно оценить степень утраты дыхательной функции легких.

У многих больных ССД фиброзирующий процесс в легких имеет ограниченный характер, прогрессирует медленно и в течение длительного времени не имеет клинических проявлений. Примерно у 10–20% больных с самого начала и на протяжении всей болезни ИПЛ имеет прогрессирующее течение, а по мере распространения фиброзного процесса происходит существенное снижение легочных объемов и развитие дыхательной недостаточности [17].

Учитывая медленно прогрессирующее течение ИПЛ у большинства пациентов ССД и частое развитие ЛАГ через годы от начала ССД, большое значение приобретают **данные инструментальных и лабораторных методов обследования**, позволяющих достаточно рано прогнозировать развитие того или иного варианта легочного поражения.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) является обязательным методом обследования больного ССД, так как дает важную информацию для решения вопроса о назначении терапии, а показатели легочных тестов, в том числе при первом осмотре, имеют прогностическое значение. При исследовании ФВД у больных ССД определяются рестриктивные нарушения в виде уменьшения ФЖЕЛ и диффузионной способности легких для монооксида углерода (ДСЛ_{CO}). *При отсутствии бронхиальной обструкции и эмфиземы снижение ФЖЕЛ считается маркером рестриктивного типа вентиляционных нарушений, ассоциирующегося с легочным фиброзом.* До 40% пациентов с ССД демонстрируют легкий и средний уровень рестрикции (при ФЖЕЛ 50–70% от должных значений), а 15% — имеют тяжелые рестриктивные нарушения (при ФЖЕЛ <50% от должных значений) [24]. Снижение ДСЛ_{CO} обнаруживается у 80% больных ССД, в ряде слу-

чаев изолированное, без соответствующих изменений показателя ФЖЕЛ. Значительные рестриктивные нарушения коррелируют с выраженностью легочного фиброза, одышкой, наличием антител к топоизомеразе-1 (анти-Scl-70) и низкой частотой обнаружения антицентромерных антител. Доказано, что чем больше распространенность и выраженность легочного фиброза по данным КТВР, тем хуже показатели легочной функции [25]. При ИПЛ за счет интерстициального отека и фиброза увеличивается диффузионное расстояние, происходит деструкция капилляров, уменьшается объем капиллярной крови, нарушается баланс между альвеолярной вентиляцией и капиллярной перфузией, что закономерно приводит к снижению диффузии. Редукция ДСЛ происходит уже на самых ранних этапах развития ИПЛ. По данным A.U. Wells и соавт. [26], снижение ДСЛ_{CO} выявляется у 70% пациентов с диффузной формой ССД, не предъявляющих «пульмонологических» жалоб и не имеющих отчетливых признаков ИПЛ по данным рентгенографии органов грудной клетки. Основные причины снижения данного показателя при ССД — патология легочных сосудов и рестриктивные нарушения легких. При ССД эти факторы могут встречаться как вместе, так и по отдельности, в связи с чем определение ДСЛ является важной диагностической процедурой. При проведении многофакторного анализа пожилой возраст и низкие значения ДСЛ_{CO} были единственными независимыми предикторами смерти при ССД.

У больных ССД достаточно длительно регистрируется относительно сохранная функция ФЖЕЛ. В ранних работах, посвященных динамическим исследованиям легочных тестов, было продемонстрировано значительное уменьшение легочных объемов в первые годы болезни, а со временем степень их снижения замедлялась [27]. В более поздних исследованиях, однако, не было подтверждено, что длительность болезни относится к значимым предикторам снижения ФЖЕЛ. Так, у больных ССД



Рис. 2. Типичная картина ИПЛ при КТВР грудной клетки у больной ССД с давностью заболевания 2 года (собственное наблюдение)

с ИПЛ ежегодное снижение ФЖЕЛ составило примерно 4% независимо от давности болезни — от 0 до 4 лет и свыше 4 лет [28]. В большом проспективном наблюдении за когортой больных с ранней — до 5 лет — стадией болезни (и получавших стандартную современную терапию) снижение ФЖЕЛ происходило относительно равномерно у больных с разной длительностью болезни [29]. В этом наблюдении доля больных, у которых регистрировалось клинически значимое снижение ФЖЕЛ (на 10% и более от исходного), составила 16,7% в первый год динамического наблюдения, постепенно нарастая в последующие годы и достигнув 46% на 8-м году наблюдения. Таким образом, у больных ССД четко прослеживается прогрессирующее ухудшение легочной функции, темпы прогрессирования которой индивидуальны.

Предикторы ухудшения легочной функции при ИПЛ у больных ССД [30]:

- диффузная форма болезни;
- мужской пол;
- пожилой возраст;
- позитивность по антителам к Scl-70;
- высокий кожный счет;
- выраженный фиброз легких по рентгенологическим данным;
- исходная ФЖЕЛ <70%.

Значение ФЖЕЛ при первом осмотре имеет особое значение. Динамическое наблюдение за группой больных (n=60), включенных в исследование на ранней стадии — в первые 3 года болезни, — показало, что при исходно нормальных значениях ФЖЕЛ вероятность ее сохранения на стабильном уровне была значительно выше, чем у больных со сниженной ФЖЕЛ (рис. 3) [31].

Другие методы исследования легких при системной склеродермии. У больных ССД с поражением легких бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) выявил увеличенное содержание различных типов клеток, включая альвеолярные макрофаги, CD8 Т-клетки, тучные клетки, базофилы, эозинофилы и нейтрофилы, а также иммунных комплексов. В проспективных исследованиях БАЛ оказался полезным предиктором течения ИПЛ при ССД. Подтверждение активного альвеолита с помощью БАЛ в дальнейшем ассоциировалось с усугублением одышки, отрицательной рентгенологической динамикой, сниже-

нием ФЖЕЛ и ДСЛ_{CO}. БАЛ также проводится для исключения инфекции.

Радионуклидное сканирование легких с технецием ^{99m}T-диэтилен-триамин-пентацетатом (^{99m}T-DTPA). Клиренс вдыхаемого ^{99m}T-DTPA служит индексом проницаемости легочного эпителия. Увеличение клиренса ^{99m}T-DTPA может быть чувствительным маркером воспаления, а нормальный клиренс, в свою очередь, позволяет исключить воспаление. У больных с изолированным снижением ДСЛ_{CO} обнаружение ускоренного клиренса ^{99m}T-DTPA позволяет отличить начальные стадии фиброзирующих процессов интерстиция от изолированного поражения сосудов легких. Исследование с ^{99m}T-DTPA может быть рекомендовано для больных с изолированным снижением ДСЛ и нормальными показателями ФЖЕЛ, а также как дополнение к КТ с целью дифференциальной диагностики сосудистого поражения и ранних стадий ИБЛ.

Определение концентрации выдыхаемого NO — чувствительный неинвазивный метод выявления ранних стадий поражения легких и оценки воспалительного компонента при ИПЛ. В ряде исследований показано увеличение концентрации выдыхаемого NO у больных ССД с ИПЛ, но не с легочной гипертензией.

Лабораторные маркеры поражения легких. Возможности ранней диагностики легочного фиброза могут быть расширены при использовании белков, синтезируемых в клетках респираторного тракта. К ним относят гликопротеин KL-6, экспрессирующийся преимущественно на альвеолоцитах II типа и дыхательном бронхиальном эпителии, и сурфактантные протеины (СП), которые продуцируются в альвеолах альвеолярными пневмоцитами II типа. СП относятся к подгруппе коллектина суперсемейства лектина СС-типа. Показано, что СП являются более чувствительным маркером легочного фиброза при ССД, чем KL-6, при этом KL-6 обладает более высокой специфичностью. Сывороточные уровни ряда хемокинов также коррелируют с легочным фиброзом и обладают большей чувствительностью в определении активности фиброзного процесса по сравнению с KL-6 или СП при ССД.

Как уже было отмечено выше, у многих больных ССД поражение легких протекает относительно доброка-

чественно, без явного прогрессирования, поэтому не всех больных с ИПЛ нужно лечить глюкокортикоидами (ГК) и иммуносупрессантами [32]. Выбор — кого и как лечить — осуществляется с учетом исходной тяжести ИПЛ и при очевидном риске прогрессирования.

Назначение лечения показано больным с одышкой в первые 5–7 лет от начала болезни, если:

- по данным КТВР грудной клетки объем поражения легких превышает 20%, и/или
- ФЖЕЛ ≤70%, и/или
- отмечено снижение ФЖЕЛ на 10% и более за предшествующие 3–12 мес.

Лечение. Основное место в лечении ИПЛ при ССД занимает цик-

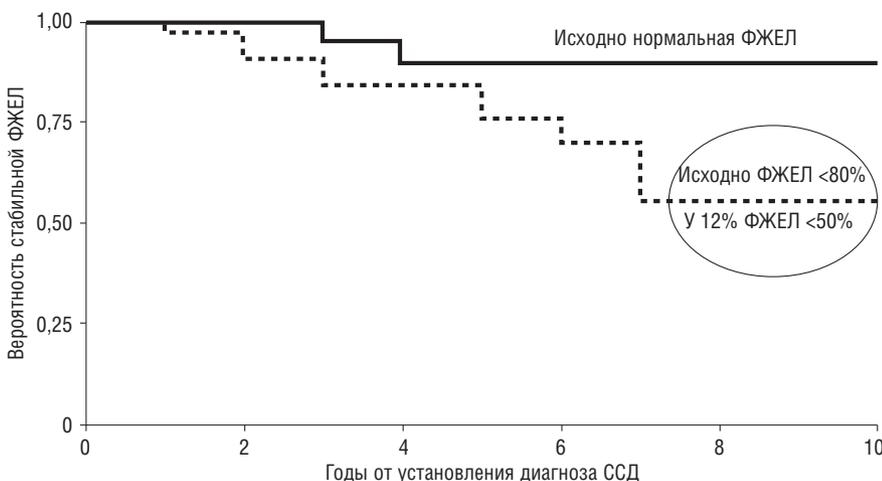


Рис. 3. Влияние исходной ФЖЕЛ (определенной в первые 3 года болезни) на вероятность снижения ФЖЕЛ при поражении легких у больных ССД [31]

лофосфан (ЦФ) в сочетании с ГК [33]. ЦФ является единственным иммуносупрессивным препаратом, рекомендованным Европейской антиревматической лигой (EULAR) для лечения ИПЛ при ССД, поскольку имеет уровень доказательности А. ЦФ назначают внутривенно в дозах 500–750 мг/м² в месяц или перорально в дозах 1–2 мг/кг в день в зависимости от эффективности и переносимости препарата. Способ введения ЦФ (пероральный или внутривенный) значимо не влияет на уровень изменения показателей ФЛТ. Длительность курса ЦФ должна составлять 6–12 мес. Имеются данные о большей эффективности более длительных (12–24 мес) курсов ЦФ с большей его кумулятивной дозой. Применение ЦФ в больших дозах (600–750 мг/м²) в болюсном режиме может оказывать кардиотоксическое действие, особенно у больных пожилого возраста, при этом кардиотоксическое действие наиболее выражено в течение 4–6 дней после введения ЦФ. Частота развития угрожающих жизни или необратимых нежелательных реакций (НР) у пациентов с ССД незначительна. Контроль эффективности терапии осуществляют по уровню ФЖЕЛ, которую нужно определять не реже 1 раза в 6 мес, оптимально – 1 раз в 3–4 мес. **Об эффективности терапии свидетельствует стабилизация или повышение уровня ФЖЕЛ.** После окончания курса ЦФ, а также в случае его неэффективности или непереносимости, возможно применение других иммуносупрессивных препаратов: микофенолата мофетила (ММФ), азатиоприна, циклоспорина. На фоне приема ММФ достигается стабилизация процесса в легких, в связи с чем он может применяться в качестве средства поддерживающей терапии. Длительность курса ММФ должна быть не менее 6 мес. Ретроспективно показано улучшение 5-летней выживаемости на фоне приема ММФ. Препарат назначают с дозы 1 г/сут (в два приема), увеличивая ее до 2–3 г/сут (в два приема) в случае хорошей переносимости.

При применении азатиоприна в дозе 100 мг/сут в сочетании с ГК в течение 12–18 мес отмечалась стабилизация ФЖЕЛ с некоторой тенденцией к ее нарастанию. Прием циклоспорина А при ССД, особенно в дозах, равных или превышающих 3 мг/кг в сутки, вызывало развитие НР более чем у половины пациентов. В то же время при длительной (от 3 до 5 лет) терапии циклоспорином А в дозах, не превышающих 2,5 мг/кг в сутки, отмечен положительный эффект в отношении легочной патологии при отсутствии серьезных НР. Для лечения ИПЛ при ССД в сочетании с иммуносупрессантами применяются ГК: преднизолон перорально в дозе 10–15 мг/сут. Не подтверждено преимущество высоких доз ГК.

При неэффективности иммуносупрессивной терапии и прогрессировании легочного фиброза показана трансплантация легких при условии отсутствия выраженной патологии других внутренних органов и тяжелого гастроэзофагеального рефлюкса.

В настоящее время активно разрабатываются новые терапевтические подходы: трансплантация гемопоэ-

тических стволовых клеток, применение генно-инженерных биологических препаратов – антител к цитокинам (например, к трансформирующему фактору роста $\beta 1$, интерлейкину 6), анти-В-клеточная терапия и др. Так, недавно опубликованы данные о многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании II фазы, в котором 43 больных ССД в течение 24 нед еженедельно получали тоцилизумаб (ТЦЗ) подкожно 162 мг и 44 больных – плацебо [34]. Оценка эффективности по выраженности кожного счета проводилась через 24 и 48 нед. Несмотря на то что не было достоверных различий в среднем изменении кожного счета между группами ($p=0,0579$), уменьшение плотности кожи было более выраженным у больных, получивших ТЦЗ. Кроме того, у меньшего числа пациентов, получавших ТЦЗ, отмечено снижение ФЖЕЛ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Серьезные инфекционные осложнения чаще были отмечены у больных, получавших ТЦЗ. Дальнейшие исследования эффективности и переносимости ТЦЗ при ССД продолжаются. В России накоплен ценный опыт лечения тяжелых форм системных заболеваний соединительной ткани (в том числе ССД) анти-В-клеточным препаратом ритуксимабом [35]. У больных ССД показан хороший эффект ритуксимаба на легочную функцию, в частности достоверное повышение ФЖЕЛ. Пока ни один из генно-инженерных биологических препаратов не зарегистрирован для лечения ССД с ИПЛ.

Заключение. ИПЛ при ССД встречается часто (>80%), но тяжелое прогрессирующее поражение развивается только в 10–15% случаев. Клинически значимые изменения в паренхиме легких развиваются рано, в первые 3–5 лет болезни. Гистологические появления сходны с идиопатическими ИПЛ, но гистологический тип не определяет прогноз. По данным ФЛТ у большинства больных регистрируется относительно сохраняющая и стабильная ФЖЕЛ, но снижена ДСЛ. Показатели легочных тестов при первом осмотре имеют прогностическое значение. Необходимо проведение МСКТ грудной клетки всем больным с впервые установленным диагнозом ССД. Количественные (распространенность) и качественные («матовое стекло», сотовое легкое) параметры КТВР грудной клетки влияют на определение терапевтической тактики. Лечение ИПЛ проводят больным с очевидными признаками прогрессирования. Для лечения ИПЛ применяют иммуносупрессанты, препаратом выбора является циклофосфан.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за представление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:940–4. doi: 10.1136/ard.2006.066068
2. Гусева НГ. Системная склеродермия. В кн.: Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни

соединительной ткани. Москва: Медицина; 2004. С. 341–57 [Guseva NG. Systemic sclerosis. In: Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani* [Diffuse connective tissue disease]. Moscow: Meditsina; 2004. P. 341–57].

3. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007;117:557-67. doi: 10.1172/JCI31139
4. Gabrielli E, Avvedimento V, Krieg T. Mechanisms of disease: Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1989-2003. doi: 10.1056/NEJMra0806188
5. Гусева НГ. Системная склеродермия. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Москва; 2008. С. 447-66 [Guseva NG. Systemic sclerosis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow; 2008. P. 447-66].
6. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1809-15. doi: 10.1136/ard.2009.114264
7. Bakst R, Merola JE, Franks AG Jr, Sanchez M. Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:633-53. doi: 10.1016/j.jaad.2008.06.004
8. Алекперов РТ. Синдром Рейно как мультидисциплинарная проблема. Альманах клинической медицины. 2014;35:94-100 [Aleperov RT. Raynaud's syndrome is a multidisciplinary problem. *Al'manakh Klinicheskoi Meditsiny*. 2014;35:94-100 (In Russ.)].
9. Afeltra A, Zennaro D, Garzia P, et al. Prevalence of interstitial lung involvement in patients with connective tissue diseases assessed with high-resolution computed tomography. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(5):388-94. doi: 10.1080/03009740600844381
10. Goh NS, Desai SR, Veerarraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 1;177(11):1248-54. doi: 10.1164/rccm.200706-877OC. Epub 2008 Mar 27.
11. Теплова ЛВ, Ананьева ЛП, Лесняк ВН и др. Системная склеродермия с интерстициальным поражением легких: сравнительная клиническая характеристика с больными без поражения легких. Научно-практическая ревматология. 2010;48(3):41-7 [Teplova LV, Ananyeva LP, Lesnyak VN, et al. Scleroderma systematica with interstitial lung lesion: comparative clinical characteristics with patients without lung lesion. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(3):41-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-442
12. Nychtjanova SI, Tang EC, Coghlan JG, et al. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM*. 2010;103:109-15. doi: 10.1093/qjmed/hcp174
13. Van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. High dose immunoblation and autologous hematopoietic stem cell transplantation versus monthly intravenous pulse therapy cyclophosphamide in severe systemic sclerosis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2012;64:4167.
14. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1581-6. doi: 10.1164/rccm.2106012
15. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2655-66. doi: 10.1056/NEJMoa055120
16. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest*. 2008;134:601-5. doi: 10.1378/chest.08-0053
17. Steen VD, Medsger AT. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2437-44. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U
18. Clements PJ, Roth MD, Elashoff R, et al. Scleroderma lung study (SLS): differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1641-7. doi: 10.1136/ard.2007.069518
19. Nyhtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Prediction of pulmonary complication and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(6):1625-35. doi: 10.1002/art.38390
20. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2006;33:1789-801.
21. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest*. 2008;134(2):358-67. doi: 10.1378/chest.07-2444
22. Ананьева ЛП, Теплова ЛВ, Лесняк ВН и др. Клиническая оценка проявлений интерстициальных поражений легких при системной склеродермии по данным компьютерной томографии высокого разрешения. Научно-практическая ревматология. 2011;49(2):30-9 [Anan'eva LP, Teplova LV, Lesnyak VN, et al. Clinical evaluation of the manifestations of interstitial lung injury in systemic scleroderma from high-resolution computer tomography data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(2):30-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-600
23. Алекперов РТ, Черемухина ЕО, Ананьева ЛП и др. Одностороннее поражение легких при системной склеродермии (описание случая). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):458-63 [Aleperov RT, Cheremukhina EO, Ananyeva LP, et al. Unilateral lung injury in scleroderma systematica: A case report. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):458-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-458-463
24. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1994;37:1283-9. doi: 10.1002/art.1780370903
25. Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest*. 2009;136(5):1333-40. doi: 10.1378/chest.09-0108
26. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum*. 1997;40(7):1229-36.
27. Greenwald GI, Tashkin DP, Gong H, et al. Longitudinal changes in lung function and respiratory symptoms in progressive systemic sclerosis. Prospective study. *Am J Med*. 1987;83:83-92. doi: 10.1016/0002-9343(87)90501-8
28. Khanna D, Chi-Hong Tseng, Farmani N, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: Analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3078-85. doi: 10.1002/art.30467
29. Assassi S, Sharif R, Lasky RE, et al. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R166. doi: 10.1186/ar3125
30. Gilson M, Zerkak D, Wipff J, et al. Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis: prospective study of 105 cases. *Eur Respir J*. 2010 Jan;35(1):112-7. doi: 10.1183/09031936.00060209
31. Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Ziakas PD, et al. Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Rheum*. 2006;55(4):598-602. doi: 10.1002/art.22099
32. Au K, Khanna D, Clements PJ, et al. Current concepts in disease-modifying therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: lessons from clinical trials. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(2):111-9. doi: 10.1007/s11926-009-0016-2

33. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009;8(5):620-8. doi: 10.1136/ard.2008.096677
34. Khanna D, Denton CP, Jansen A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016 May 5. pii: S0140-6736(16)00232-4. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4 [Epub ahead of print].
35. Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):495-506 [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):495-506(In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506

Вопросы для самоконтроля

1. С какой частотой при ССД встречаются тяжелые прогрессирующие формы ИПЛ?
 - А. 4–5%
 - Б. 10–15%
 - В. 50%
 - Г. 80%
2. Какой гистологический тип интерстициальной пневмонии встречается при ССД чаще всего?
 - А. Неспецифическая интерстициальная пневмония
 - Б. Обычная интерстициальная пневмония
 - В. Облитерирующий бронхиолит и/или организующаяся пневмония
 - Г. Лимфоцитарная пневмония
 - Д. Десквамативная пневмония
 - Е. Диффузные альвеолярные геморрагии
3. Следствием чего являются рестриктивные изменения при ССД, выявляемые при функциональном тестировании легких?
 - А. Эмфиземы легких
 - Б. Бронхиальной астмы
 - В. ИПЛ
 - Г. Легочной гипертензии
 - Д. Анемии
4. ИПЛ при ССД начинается с:
 - А. Верхушечных сегментов
 - Б. Прикорневых отделов
 - В. Базальных отделов
 - Г. Одновременно во всех отделах легких
 - Д. Все перечисленное
5. Каковы предикторы ухудшения легочной функции при ИПЛ у больных ССД?
 - А. Диффузная форма болезни
 - Б. Мужской пол
 - В. Пожилой возраст
 - Г. Позитивность по антителам к Scl-70
 - Д. Высокий кожный счет
 - Е. Исходная ФЖЕЛ <70%
 - Ж. Все вышеперечисленное
6. Какой иммуносупрессивный препарат рекомендован EULAR для лечения ИПЛ при ССД в связи с доказанной клинической эффективностью?
 - А. Циклофосфан
 - Б. Гидроксихлорохин
 - В. Азатиоприн
 - Г. Метотрексат
 - Д. Лефлуномид
 - Е. Циклоспорин А

Ответы – на с. 114

Лабораторные биомаркеры анкилозирующего спондилита

Александрова Е.Н., Новиков А.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Елена Николаевна Александрова;
aleksandrovaen2015@yandex.ru

Contact:
Elena Aleksandrova;
aleksandrovaen2015@yandex.ru

Поступила 21.09.16

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся поражением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов. Достижения современной лабораторной медицины способствовали существенному расширению спектра патогенетических, диагностических и прогностических биомаркеров АС.

В настоящее время выделены ключевые патогенетические биомаркеры АС (терапевтические «мишени»), к которым относятся фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 17 (ИЛ17) и ИЛ23. Среди диагностических и прогностических лабораторных биомаркеров АС наибольшее значение в клинической практике имеют HLA-B27 (для ранней диагностики заболевания) и С-реактивный белок (СРБ; для оценки активности, риска рентгенологического прогрессирования и эффективности терапии). Новым биомаркером, позволяющим с высокой чувствительностью и специфичностью осуществлять диагностику аксиального СпА на ранней стадии, являются антитела к CD74. Ряд лабораторных биомаркеров, включая кальпротектин, матриксную металлопротеиназу 3 (ММП3), васкуло-эндотелиальный фактор роста, Dickkopf-1 (Dkk-1) и С-терминальный телопептид коллагена II типа (СТХ II), недостаточно хорошо отражают активность заболевания, но могут быть предикторами прогрессирования структурных изменений позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений при АС. Мониторинг уровня кальпротектина в крови позволяет эффективно прогнозировать ответ на терапию ингибиторами ФНО α и моноклональными антителами к ИЛ17А. Перспективы лабораторной диагностики АС связаны с клинической валидацией кандидатных биомаркеров в ходе больших проспективных когортных исследований и поиском новых протеомных, транскриптомных и геномных маркеров на основе инновационных молекулярно-клеточных технологий.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; аксиальный спондилоартрит; генетические полиморфизмы; аутоантитела; маркеры воспаления; цитокины; факторы ангиогенеза; маркеры ремоделирования костной и хрящевой ткани.

Для ссылки: Александрова ЕН, Новиков АА. Лабораторные биомаркеры анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):96–103.

LABORATORY BIOMARKERS FOR ANKYLOSING SPONDYLITIS Aleksandrova E.N., Novikov A.A.

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease from a group of spondyloarthritis (SpA), which is characterized by lesions of the sacroiliac joints and spine with the common involvement of entheses and peripheral joints in the pathological process. Advances in modern laboratory medicine have contributed to a substantial expansion of the range of pathogenetic, diagnostic, and prognostic biomarkers of AS.

As of now, there are key pathogenetic biomarkers of AS (therapeutic targets), which include tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 17 (IL-17), and IL-23. Among the laboratory diagnostic and prognostic biomarkers, HLA-B27 and C-reactive protein are of the greatest value in clinical practice; the former for the early diagnosis of the disease and the latter for the assessment of disease activity, the risk of radiographic progression and the efficiency of therapy. Anti-CD74 antibodies are a new biomarker that has high sensitivity and specificity values in diagnosing axial SpA at an early stage. A number of laboratory biomarkers, including calprotectin, matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), vascular endothelial growth factor, Dickkopf-1 (Dkk-1), and C-terminal telopeptide of type II collagen (CTX II) do not well reflect disease activity, but may predict progressive structural changes in the spine and sacroiliac joints in AS. Blood calprotectin level monitoring allows the effective prediction of a response to therapy with TNF inhibitors and anti-IL-17A monoclonal antibodies. The prospects for the laboratory diagnosis of AS are associated with the clinical validation of candidate biomarkers during large-scale prospective cohort studies and with a search for new proteomic, transcriptomic and genomic markers, by using innovative molecular and cellular technologies.

Key words: ankylosing spondylitis; axial spondyloarthritis; genetic polymorphisms; autoantibodies; inflammation markers; cytokines; angiogenic factors; bone and cartilage remodeling markers.

For reference: Aleksandrova EN, Novikov AA. Laboratory biomarkers for ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):96–103 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-96-103>

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся поражением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов. Прогрессирование АС связано с пролиферацией костной ткани, что проявляется ростом синдесмофитов (и/или энтезофитов) и анкилозированием

суставов позвоночника [1]. Наряду с поражением опорно-двигательного аппарата при АС нередко наблюдается патология других органов и систем (увейты, воспалительные заболевания кишечника и сердца). Несмотря на высокую частоту обнаружения HLA-B27 (85–95%) у больных АС, клинико-рентгенологические признаки АС развиваются у 1,3–6% носителей данного гена [2]. В настоящее время некоторые авторы выделяют ран-

нюю «дорентгенологическую» стадию АС (согласно терминологии Международного общества по изучению спондилоартритов, ASAS, — аксиальный СпА, аксСпА) [1, 3]. Вместе с тем слабая выраженность и многообразие клинической симптоматики в начале болезни, длительное отсутствие рентгенологических признаков достоверного сакроилиита, неполное совпадение клинических показателей воспалительной активности заболевания с данными магнитно-резонансной томографии (МРТ), низкая специфичность лабораторных параметров затрудняют раннюю диагностику и своевременное начало терапии АС [1, 4–8].

Достижения лабораторной медицины начала XXI в., обусловленные разработкой и быстрым внедрением в практику инновационных молекулярно-клеточных технологий, способствовали повышению чувствительности и специфичности лабораторных исследований в ревматологии, в том числе существенному расширению спектра патогенетических, диагностических и прогностических биомаркеров АС.

Патогенетические лабораторные маркеры анкилозирующего спондилита

Согласно современной классификации иммуноопосредованных болезней человека, АС относится к группе смешанных аутовоспалительно-аутоиммунных ревматических заболеваний, ассоциированных с антигенами HLA класса I, в основе патогенеза которых лежит комбинированный дефект активации врожденного и приобретенного иммунного ответа [9]. Ключевыми патогенетическими маркерами АС являются [4, 5]:

- 1) генетические полиморфизмы: HLA-B27, ген аминопептидазы ERAP1 и гены, ответственные за активацию патологической цитокиновой оси интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ23 — ИЛ17, включая ИЛ23R, ИЛ12B, CARD9 и PTGER4;
- 2) маркеры воспаления: С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоидный белок А (САА), кальпротектин, растворимая форма цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена (рСТЛА4);
- 3) провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли α — ФНО α , ИЛ17, ИЛ23, ИЛ21, ИЛ22, ИЛ6), хемокины (ИЛ8), факторы ангиогенеза (вазкулоэндотелиальный фактор роста — ВЭФР), адипокины (лептин, адипонектин, висфатин, резистин и др.);
- 4) маркеры метаболизма костной, хрящевой и синовиальной ткани (С-терминальный телопептид коллагена I типа — СТХ I, катепсин К, остеопонтин, Dickkopf-1 — DKK-1, склеростин, С-терминальный телопептид коллагена II типа — СТХ II, хрящевой гликопротеин-39 — YKL-40, хрящевой олигомерный матриксный белок — COMP, С2М, С3М), продукты деградации экстрацеллюлярного матрикса (матриксные металлопротеиназы — ММП3, ММП8, ММП9) и цитоскелета (цитруллинированные фрагменты виментина — VICM);
- 5) аутоантитела (антитела к CD74, микробным антигенам, цитруллинированным белкам).

Исследование лабораторных биомаркеров в крови и синовиальной ткани служит полезным инструментом для диагностики заболевания на ранней стадии, оценки воспалительной активности, прогрессирования структурных изменений и эффективности терапии при АС (см. таблицу).

Диагностические лабораторные маркеры анкилозирующего спондилита

HLA-B27

HLA-B27 — ген предрасположенности к развитию АС и аксСпА, ассоциирующийся с локусом В HLA класса I. Частота выявления *HLA-B27* составляет 90% у больных АС, 70% на ранней «дорентгенологической» стадии заболевания (при аксСпА) и 6–10% в общей популяции [10]. Носительство *HLA-B27* не входит в число модифицированных Нью-Йоркских критериев АС (1984) [11], но является составной частью новых классификационных критериев ASAS для аксСпА [12, 13]. Определение *HLA-B27* рекомендуется использовать для ранней диагностики АС у молодых людей в возрасте до 45 лет при наличии определенных клинических предпосылок заболевания (воспалительная боль в спине >3 мес, семейный анамнез) и отсутствии четких рентгенологических признаков сакроилиита [5, 13]. Тестирование на *HLA-B27* полезно для прогнозирования более тяжелого течения АС [4]. Показано, что при отсутствии четкой ассоциации между обнаружением *HLA-B27* и скоростью рентгенологического прогрессирования поражения крестцово-подвздошных суставов и позвоночника у больных ранним аксСпА на протяжении первых 2 лет заболевания [14], в долгосрочной перспективе наиболее выраженные деструктивные изменения развиваются у *HLA-B27*-позитивных пациентов [15]. J.R. Maneiro и соавт. [16], представившие результаты систематического обзора литературы и метаанализа, показали, что носительство *HLA-B27*, наряду с высокими базальными уровнями СРБ, BASDAI, низкими исходными показателями BASFI, молодым возрастом и мужским полом, служит предиктором эффективного ответа на терапию ингибиторами ФНО α (иФНО α) при АС.

Аутоантитела

В последние годы в сыворотках больных АС обнаружен широкий спектр аутоантител, среди которых наибольшее диагностическое значение имеют антитела к CD74. Это IgG, реагирующий с пептидом инвариантной цепи (Ii), ассоциированной с HLA класса II (CLIP), что индуцирует активацию клеток и синтез провоспалительных цитокинов [4, 17]. Антитела к CD74 рассматриваются в качестве кандидатного биомаркера для диагностики АС на ранней «дорентгенологической» стадии заболевания [17, 18]. При аксСпА диагностическая чувствительность (ДЧ) исследования антител к CD74 составляет 85,1% (HLA-B27 — 77,8%), диагностическая специфичность (ДС) — 92,2%, отношение правдоподобия положительных и отрицательных результатов (ОППР и ОПОР) — 10,0 и 0,08 соответственно [17]. Наиболее высокая ДЧ антител к CD74 отмечается у больных аксСпА с длительностью заболевания <1 года (97%); по мере прогрессирования патологического процесса данный показатель снижается до 69–78% [17]. Антитела к CD74 выявляются у 45% больных псориатическим артритом без признаков поражения аксиального скелета, 11% больных РА, 15% больных системной красной волчанкой и 0,8% здоровых доноров [17, 18].

Клинико-диагностическое значение антител к микробным антигенам (артритогенному белку микобактерий HSP65 и молекулярному компоненту бактериальных поверхностных мембран флагеллину СVir-1), уровень которых в сыворотках больных АС выше, чем у здоровых доноров, недостаточно изучено [4].

Антитела к цитруллинированным белкам (циклическому цитруллинированному пептиду и модифицированному цитруллинированному виментину) определяются у 14% больных аксСпА, 37% больных АС и 15% больных псориазическим артритом, не коррелируют с активностью патологического процесса и, в отличие от ревматоидного артрита, не служат чувствительным и специфичным маркером для диагностики СпА [4].

Прогностические лабораторные маркеры анкилозирующего спондилита

Маркеры воспаления

СОЭ — высокочувствительный, но неспецифичный и нестабильный маркер системного воспаления. На результаты исследования СОЭ влияют возраст, пол, уровень фибриногена, ревматоидного фактора, гипергаммаглобулинемия, анемия и другие факторы. В настоящее время рекомендуется международный метод определения СОЭ по Вестергрелю [19]. Увеличение СОЭ наблюдается у 24–42% больных АС [20]. Анализ СОЭ используется для оценки воспалительной активности АС, в частности, при подсчете индекса ASDAS-COЭ [5, 21–23]. Показано, что у больных АС повышение СОЭ более выражено, чем

у пациентов с аксСпА без рентгенологических изменений [20, 24]. Увеличение СОЭ при АС и раннем аксСпА ассоциируется с прогрессированием рентгенологических изменений крестцово-подвздошных суставов и позвоночника [25].

СРБ — классический острофазовый белок плазмы крови, являющийся наиболее чувствительным лабораторным маркером инфекции, воспаления и тканевого повреждения [19]. Его синтез происходит в гепатоцитах под действием провоспалительных цитокинов, и он считается более стабильным, валидированным, воспроизводимым и специфичным маркером воспаления, чем СОЭ. Кроме того, изменения сывороточного уровня СРБ развиваются быстрее, а их диапазон значительно превышает таковой у СОЭ [26]. При АС рекомендуется использовать высокочувствительный анализ СРБ (вчСРБ), лучше коррелирующий с клиническими параметрами воспалительной активности заболевания по сравнению с рутинным методом измерения данного маркера в сыворотке крови [27]. Увеличение сывороточной концентрации СРБ отмечено у 50–54% больных АС [20] и входит в число классификационных критериев ASAS для аксСпА [12, 13]. Результаты исследования СРБ применяются при подсчете индекса активности

ASDAS-СРБ [5, 21–23]. Концентрация СРБ в сыворотках больных АС выше, чем при аксСпА без рентгенологических изменений [20, 24]. Уровень СРБ умеренно коррелирует с индексами ASDAS, BASDAI и активностью локального воспаления по данным МРТ [15, 28, 29]. СРБ является информативным маркером для оценки эффективности терапии АС. Показано достоверное уменьшение концентрации СРБ у больных АС, получающих иФНО α , при этом высокий базальный уровень СРБ позволяет прогнозировать достижение хорошего ответа на терапию данными генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [15, 21, 28–30]. Существует гипотеза, согласно которой выраженное снижение концентрации СРБ и подавление активности воспаления на фоне проводимой терапии сопровождается повышенной оксификацией восстановленных тканей, в то время как персистирующее системное воспаление, наоборот, препятствует остеопролиферации и возникновению синдесмофитов [31]. Вместе с тем увеличение базальной концентрации СРБ служит независимым предиктором рентгенологического прогрессирования аксСпА в АС и дальнейшего ускорения структурных изменений в крестцово-подвздошных сочленениях и позвоночнике при АС (повышение уровня СРБ до 10 мг/л ассоциируется с увеличением mSASSS на 0,2 ед. в течение последующих 2 лет) [14, 25]. Несмотря на противоречивый характер исследова-

Клиническое значение лабораторных биомаркеров при АС

Биомаркеры	Клиническое значение			
	диагностический признак	показатель активности	предиктор структурных повреждений	критерий эффективности терапии
Генетические маркеры				
HLA-B27	+			
Маркеры воспаления:				
СОЭ		+		+
СРБ		+		+
САА		+		+
Кальпротектин			+	+
CTLA-4		+		
Цитокины, хемокины, факторы роста:				
ФНО α		+		
ИЛ17		+		
ИЛ23		+		
ИЛ21		+		
ИЛ6		+		
ИЛ8		+		
VEGF			+	
лептин		+		
висфатин			+	
Маркеры ремоделирования костной и хрящевой ткани:				
СТХ I			+	
катепсин			+	
остеопонтин				
Dickkopf-1			+	
склеростин			+	+
СТХ II			+	
УКЛ-40		+		
COMP				
С2М/С3М			+	
ММП3		+	+	
ММП8		+		
ММП9		+		
VICM			+	
Аутоантитела				
антитела к CD74	+			

дований, в настоящее время СРБ остается наиболее валидированным лабораторным биомаркером для оценки активности, риска рентгенологического прогрессирования и эффективности терапии АС [4].

САА – острофазовый белок плазмы крови, ассоциирующийся с липопротеинами высокой плотности [32]. Концентрация САА в сыворотках больных АС значительно выше, чем у здоровых лиц, и достоверно коррелирует с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности заболевания (СОЭ, СРБ и BASDAI) [33, 34]. Высокий уровень САА в крови позволяет прогнозировать развитие вторичного амилоидоза при АС [33]. Отмечено уменьшение концентрации САА на фоне терапии иФНО α [21]. Повышение исходного уровня САА у больных АС в сочетании с увеличением концентрации СРБ служит предиктором хорошего ответа на терапию иФНО α [21].

Кальпротектин – гетеродимерный белковый комплекс из двух кальций-связывающих субъединиц (S100A8/MRP8 и S100A9/MRP14) с выраженными провоспалительными свойствами, высвобождаемый активированными нейтрофилами, моноцитами и кератиноцитами в синовиальной ткани, коже и слизистой оболочке кишечника на ранней стадии воспаления и иммунного ответа [35]. При АС отмечено повышение уровней сывороточного и фекального кальпротектина [36, 37]. Уровень сывороточного кальпротектина у больных АС положительно коррелирует с лабораторными острофазовыми показателями (СОЭ, СРБ), но не с индексами активности заболевания BASDAI и ASDAS [37–39]. Повышение базального уровня сывороточного кальпротектина служит независимым предиктором быстрого рентгенологического прогрессирования аксСпА [39]. Показано снижение концентрации кальпротектина в крови больных АС на фоне терапии иФНО α [36]. Также имеются данные об использовании кальпротектина в качестве информативного маркера для прогнозирования клинического ответа на лечение иФНО α [6]. Базальная концентрация кальпротектина позволяет лучше прогнозировать эффективность терапии иФНО α по сравнению с другими лабораторными биомаркерами (вчСРБ, ВЭФР, ИЛ6, пентраксин-3, β 2-макроглобулин, ММП3) [36]. Наряду с этим кальпротектин может служить предиктором ответа на лечение моноклональными антителами к ИЛ17А (секукинумаб) [6].

Цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген СТЛ4 (CD152) – негативный регуляторный рецептор, экспрессирующийся на поверхности активированных Т-клеток, наиболее эффективный ингибитор CD28-опосредованной стимуляции Т-клеток [40]. Функция его растворимой (р) формы не ясна. Повышение сывороточного уровня рСТЛ4 у больных АС коррелирует с клинико-лабораторными показателями активности заболевания (BASDAI, СРБ) [41]. Абатацепт (СТЛ4Ig), избирательно угнетающий активацию Т-клеток подобно эндогенному СТЛ4, малоэффективен при АС [42].

Цитокины, хемокины, факторы роста

ФНО α , ИЛ23/ИЛ17 – ключевые патогенетические маркеры и терапевтические мишени при АС [43–45]. В сыворотке и плазме больных АС отмечено достоверное повышение концентрации ФНО α , ИЛ17, ИЛ23, ИЛ21, ИЛ6 и ИЛ8 [4, 5]. На фоне лечения иФНО α при АС наблюдается снижение уровней ИЛ17, Th17-клеток, ИЛ23 и ИЛ6

в крови у ответивших на терапию [46]. Концентрация ИЛ6 в крови коррелирует с индексами BASDAI и ASDAS, уровнем СРБ и МРТ-признаками воспалительной активности заболевания [15, 29, 47]. Данные о связи уровней других цитокинов с активностью патологического процесса при АС противоречивы и нуждаются в уточнении.

Адипокины (цитокины, секретируемые жировой тканью и другими клетками организма) являются высокобиологически активными факторами регуляции воспаления, иммунного ответа и ремоделирования костной ткани [48]. При АС наблюдаются увеличение концентрации резистина и висфатина, повышение или нормальный уровень адипонектина, снижение или нормальный уровень лептина в крови [4, 49]. Данные о связи уровней адипокинов с активностью АС противоречивы. Отмечено повышение сывороточной концентрации лептина у больных АС с синдесмофитами, которое коррелирует с BASDAI и уровнем ИЛ6 [50, 51]. Высокий базальный уровень висфатина является предиктором рентгенологического прогрессирования заболевания [49].

ВЭФР – медиатор ангиогенеза, играющий важную роль в остеогенезе при АС [4]. Повышение сывороточного уровня ВЭФР у больных АС коррелирует с клинико-лабораторными показателями активности (BASDAI, ASDAS, СРБ) [28, 52, 53], функциональными нарушениями (BASFI) [53, 54] и тяжестью рентгенологических признаков структурных повреждений по данным рентгенографии (mSASSS) [15]. Показано уменьшение концентрации ВЭФР в крови на фоне терапии иФНО α [15, 29, 52, 54]. Повышение базального уровня ВЭФР является предиктором рентгенологического прогрессирования АС, особенно у больных с синдесмофитами и увеличением концентрации СРБ [15, 55].

Лабораторные маркеры ремоделирования хрящевой ткани

С-терминальный телопептид коллагена II типа (СТХ II, CARTILAPS) – специфический индикатор метаболизма хрящевой ткани [56]. При АС наблюдается повышение уровня СТХ II в моче, которое коррелирует с концентрацией СРБ и других лабораторных маркеров системного воспаления в крови [15, 57–59]. У больных аксСпА уровень СТХ II отражает активность локального воспаления в крестцово-подвздошных суставах и поясничном отделе позвоночника по данным МРТ [15]. Лечение иФНО α сопровождается уменьшением концентрации СТХ II [59]. Повышение уровня СТХ II при АС ассоциируется с рентгенологическими признаками прогрессирования структурных изменений [57, 58].

С2М и С3М – новые эпитопы, сформированные в результате деградации коллагена II и III типов под действием металлопротеиназ [6]. Имеются данные о повышении уровней С2М и С3М в сыворотках больных АС, при этом концентрация С3М положительно коррелирует с рентгенологическими показателями структурных изменений (mSASSS) [60]. Высокий исходный уровень С3М в комбинации с С2М служит предиктором рентгенологического прогрессирования у 80% больных АС через 2 года после начала наблюдения [6, 60].

Хрящевой гликопротеин-39 (УКЛ-40) – один из основных белков, секретируемых хондроцитами и синовиоцитами человека, важный маркер ремоделирования хрящевой ткани и синовиальной гиперплазии [4]. Повышение

уровня YKL-40 в сыворотке крови при АС коррелирует с клинико-лабораторными показателями активности воспаления (BASDAI, СРБ, СОЭ) [52].

Хрящевой олигомерный матриксный белок COMP – пентамерный белок внеклеточного матрикса, катализирующий сборку коллагена I и II типов, маркер формирования хрящевой ткани [4, 5]. При АС увеличение сывороточной концентрации COMP обратно коррелирует с МРТ-признаками активного воспаления [15].

Лабораторные маркеры ремоделирования костной ткани

С-терминальный телопептид коллагена типа I (СТХ I, CrossLaps) – маркер деградации костной ткани, отражающий активность остеокластов [4–6]. Отмечено увеличение концентрации СТХ I в сыворотке крови и моче больных АС [15, 57]. Повышение уровня СТХ I в моче ассоциируется с активностью заболевания и снижением минеральной плотности костной ткани (МПК) бедренной кости, но не с рентгенологическими признаками структурных изменений позвоночника [57, 58]. Исходный уровень СТХ I в сыворотках больных АС коррелирует с увеличением МПК позвоночника после 24–102 нед терапии иФНО α [61]. Показано, что у больных АС при наличии новых синдесмофитов (более одного) сывороточный уровень СТХ I выше, чем при их отсутствии [62].

Катепсин К – фермент, который экспрессируется преимущественно остеокластами под действием провоспалительных цитокинов и отражает персистирующую деструкцию костной ткани при АС [4]. Уровень катепсина К повышен в мононуклеарных и фибробластоподобных клетках больных АС [63], в то время как сывороточная концентрация данного маркера не отличается от таковой у здоровых лиц [64].

Остеопонтин – белок, секретируемый моноцитами, макрофагами, хондроцитами, остеокластами и остеобластами, маркер ремоделирования костной ткани [4]. Повышение уровня остеопонтина в сыворотках и мононуклеарных клетках крови больных АС хорошо коррелирует с другими маркерами костного метаболизма (остеокальцин, СТХ I), но не с клинико-лабораторными показателями воспаления [65].

Dickkopf-1 (DKK-1) – ингибитор сигнальных молекул Wnt, индуцирующих активацию остеобластов и формирование костной ткани [66]. В большинстве исследований отмечается снижение сывороточной концентрации DKK-1 при АС, однако имеются данные о повышении его уровня у больных АС по сравнению с донорами [67, 68]. Высокий уровень функционально активного DKK-1 в сыворотках больных АС имеет протективное значение, так как препятствует формированию новых синдесмофитов [69]. На фоне терапии иФНО α уровень DKK-1 в сыворотках больных АС не меняется или снижается, однако в целом по группе концентрация данного маркера выше, чем у пациентов, не получающих иФНО α [68].

Склеростин – другой ингибитор сигнальных молекул Wnt, негативный регулятор функции остеобластов, подавляющий формирование костной ткани [70]. Показано снижение уровня склеростина в сыворотках крови и остеокластах больных АС по сравнению с донорами [71]. Уменьшение сывороточной концентрации склеростина при АС ассоциируется с формированием новых синдесмофитов [71]. Уровень склеростина в сыворотках больных АС повышает

ся на фоне терапии иФНО α [72]. Отмечено, что низкий исходный уровень склеростина в сочетании с увеличением концентрации СРБ является предиктором отсутствия снижения уровня СРБ через 12 мес после начала терапии иФНО α [72].

Другие лабораторные маркеры тканевой деградации

ММП – группа протеолитических ферментов (эндопептидаз), расщепляющих белковые компоненты экстрацеллюлярного матрикса [4–6]. В сыворотках больных АС повышена концентрация ММП3, ММП8 и ММП9 [28, 52, 73]. Уровни этих металлопротеиназ служат показателями воспалительной активности заболевания (положительная корреляция с BASDAI, СРБ) [28, 73]. Концентрация ММП3 отражает степень функциональных нарушений у больных АС по индексу BASFI [73]. Результаты изучения динамики уровня ММП3 при АС на фоне терапии иФНО α противоречивы: отмечено снижение или отсутствие изменений концентрации данного маркера в крови [15, 52]. Исходный уровень ММП3 является независимым предиктором двухлетнего рентгенологического прогрессирования АС [74].

VICM – модифицированные цитруллинированные фрагменты виментина, расщепленные под действием металлопротеиназ, маркер локального воспаления синовиальной ткани [4, 6]. Повышение уровня VICM в сыворотках больных АС коррелирует с клинико-лабораторной активностью (BASDAI, СРБ) и прогрессированием структурных изменений позвоночника (mSASSS) [75]. У 67% пациентов с высокими исходными уровнями VICM и mSASSS отмечено рентгенологическое прогрессирование АС после 2 лет наблюдения [75].

Мультиплексный анализ лабораторных биомаркеров анкилозирующего спондилита

Перспективным направлением современной лабораторной диагностики иммуновоспалительных ревматических заболеваний является идентификация профилей генетических, транскриптомных и протеомных биомаркеров, которые наиболее полно отражают сложность и многообразие патогенетических механизмов этих многофакторных и клинически гетерогенных болезней человека. Выявлены кандидатные протеомные маркеры и определены протеомные профили в сыворотках больных ревматоидным артритом, АС и псориатическим артритом [76]. В исследовании GO-RAISE при использовании xMAP-технологии мультиплексного анализа биомаркеров на платформе Luminex клиническая эффективность голимумаба у больных АС (n=100) по критериям ASAS после 14 нед терапии ассоциировалась с низкими базальными уровнями P1NP, остеокальцина, инсулина, фактора Виллебранда, лептина и аполипопротеина С3, а также с уменьшением концентрации данных показателей, С3-компонента компонента, СРБ, сывороточного амилоидного белка Р, ИЛ6 и повышением уровня гаптоглобина и воспалительного маркера ENA-78 на 4-й и 14-й неделях его применения ГЛМ [77]. В той же работе показано, что комбинация базальных уровней двух и более биомаркеров (P1NP и инсулин; лептин, IgM и ВЭФР; тканевый ингибитор металлопротеиназы 1 и ВЭФР) позволяет достоверно прогнозировать достижение ответа на терапию голимумабом по критериям ASAS20, BASDAI50 и BASFI, чем исходная концентрация СРБ.

Заключение

Таким образом, в настоящее время выделены ключевые патогенетические биомаркеры АС (терапевтические «мишени»), к которым относятся ФНО α , ИЛ17 и ИЛ23. Среди диагностических и прогностических лабораторных биомаркеров АС наибольшее значение в клинической практике имеют HLA-B27 (для ранней диагностики заболевания) и СРБ (для оценки активности, риска рентгенологического прогрессирования и эффективности терапии). Новым биомаркером, позволяющим с высокой чувствительностью и специфичностью осуществлять диагностику аксСпА на ранней стадии, является антитела к CD74. Ряд лабораторных биомаркеров, включая кальпротектин, ММП3, ВЭФР, Dkk-1 и СТХ II, недостаточно хорошо отражают активность заболевания, но могут быть предикторами прогрессирования структурных изменений позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений при АС. Наряду с этим мониторинг уровня кальпротектина в крови позволяет эффек-

тивно прогнозировать ответ на терапию иФНО α и моноклональными антителами к ИЛ17А. Перспективы лабораторной диагностики АС связаны с клинической валидацией кандидатных биомаркеров в ходе больших проспективных когортных исследований и поиском новых протеомных, транскриптомных и геномных маркеров на основе инновационных молекулярно-клеточных технологий.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес ШФ. Развитие концепции спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):474-6 [Erdes ShF. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):474-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-474-476
2. Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum*. 1984;27(3):241-9. doi: 10.1002/art.1780270301
3. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:128-33. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.015
4. Prajzlerova K, Grobelna K, Pavelka K, et al. An update on biomarkers in axial spondyloarthritis. *Autoimmun Rev*. 2016;15(6):501-9. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.002
5. Reveille JD. Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(6):1009-18. doi: 10.1007/s10067-015-2949-3
6. Maksymowych WP. Biomarkers in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:343-8. doi: 10.1097/BOR.0000000000000180
7. Navarro-Compan V, Ramiro S, Landewe R, et al. Disease activity is longitudinally related to sacroiliac inflammation on MRI in male patients with axial spondyloarthritis: 2-years of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):874-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207786
8. Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Абдулганиева ДЭ и др. Клиническая характеристика анкилозирующего спондилита в реальной практике в России: результаты одномоментного многоцентрового неинтервенционного исследования ЭПИКА2. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):10-4 [Erdes ShF, Dubinina TV, Abdulganieva DE, et al. Clinical characteristics of ankylosing spondylitis in real practice in Russia: Results of the cross-sectional non-interventional trial EPICA2. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):10-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-10-14
9. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006; 3(8):e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
10. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(5):535-43. doi: 10.1136/ard.2003.011247
11. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401
12. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):770-6. doi: 10.1136/ard.2009.108217
13. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233
14. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1369-74. doi: 10.1136/ard.2010.145995
15. Pedersen SJ, Sorensen IJ, Lambert RG, et al. Radiographic progression is associated with resolution of systemic inflammation in patients with axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor α inhibitors: a study of radiographic progression, inflammation on magnetic resonance imaging, and circulating biomarkers of inflammation, angiogenesis, and cartilage and bone turnover. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3789-800. doi: 10.1002/art.30627
16. Maneiro JR, Souto A, Salgado E, et al. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2015;1:e000017. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000017
17. Baraliakos X, Baerlecken N, Witte T, et al. High prevalence of anti-CD74 antibodies specific for the HLA class II-associated invariant chain peptide (CLIP) in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1079-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202177
18. Baerlecken NT, Nothdorff S, Stummvoll GH, et al. Autoantibodies against CD74 in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1211-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202208
19. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — 2015. Современная ревматология. 2015;9(4):25-36 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. The 2015 guidelines for the laboratory diagnosis of rheumatic diseases by the All-Russian Public Organization «Association of Rheumatology of Russia». *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):25-36 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-25-36

20. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):717-27. doi: 10.1002/art.24483
21. De Vries MK, van Eijk IC, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid A protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(11):1484-90. doi: 10.1002/art.24838
22. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1999;26(4):980-4.
23. Yildirim K, Erdal A, Karatay S, et al. Relationship between some acute phase reactants and the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with ankylosing spondylitis. *South Med J.* 2004;97(4):350-3. doi: 10.1097/01.SMJ.0000066946.56322.3C
24. Wallis D, Haroon N, Ayeart R, et al. Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases? *J Rheumatol.* 2013;40(12):2038-41. doi: 10.3899/jrheum.130588
25. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(5):1388-98. doi: 10.1002/art.33465
26. Costenbader KH, Chibnik LB, Schur PH. Discordance between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements: clinical significance. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:746-9.
27. Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Listing J, et al. Comparison of a high sensitivity and standard C reactive protein measurement in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1338-41. doi: 10.1136/ard.2009.120139
28. Pedersen SJ, Sorensen IJ, Garner P, et al. ASDAS, BASDAI and different treatment responses and their relation to biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover in patients with axial spondyloarthritis treated with TNF α inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1375-81. doi: 10.1136/ard.2010.138883
29. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):511-7. doi: 10.1136/ard.2007.071605
30. Румянцева ОА, Бочкова АГ, Логинова ЕЮ и др. Влияние терапии инфликсимабом на лабораторные маркеры воспаления у больных анкилозирующим спондилитом. Эффективная фармакотерапия. 2011;(40):22-8 [Rumyantseva OA, Bochkova AG, Loginova EYu, et al. Effect of infliximab therapy on laboratory markers of inflammation in patients with ankylosing spondylitis. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2011;(40):22-8 (In Russ.)].
31. Sieper J, Appel H, Braun J, Rudwaleit M. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for treatment outcomes. *Arthritis Rheum.* 2008;58(3):649-56. doi: 10.1002/art.23260
32. Eklund KK, Niemi K, Kovanen PT. Immune functions of serum amyloid A. *Crit Rev Immunol.* 2012;32(4):335-48. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v32.i4.40
33. Lange U, Boss B, Teichmann J, et al. Serum amyloid A- an indicator of inflammation in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2000;19(4):119-22. doi: 10.1007/s002960050114
34. Jung SY, Park MC, Park YB, Lee SK. Serum amyloid A as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J.* 2007;48(2):218-24. doi: 10.3349/ymj.2007.48.2.218
35. Vogl T, Tenbrock K, Ludvig S, et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxine-induced shock. *Nat Med.* 2007;13:1042-9. doi: 10.1038/nm1638
36. Turina MC, Yeremenko N, Paramatra JE, et al. Calprotectin (S100A8/9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:413. doi: 10.1186/s13075-014-0413-4
37. Cyper H, Varkas G, Beeckman S, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;0:1-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208025
38. Oktayoglu P, Bozkurt M, Mete N, et al. Elevated serum levels of calprotectin (myeloid-related protein 8/14) in patients with ankylosing spondylitis and its association with disease activity and quality of life. *J Investig Med.* 2014;62: 880-4. doi: 10.1097/JIM.0000000000000095
39. Turina MC, Sieper J, Yeremenko N, et al. Calprotectin serum level is an independent marker for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1746-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205506
40. Rudd CE, Taylor A, Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction. *Immunol Rev.* 2009;229:12-26. doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00770.x
41. Toussiro E, Saas P, Deschamps M, et al. Increased production of soluble CTLA-4 in patients with spondyloarthropathies correlates with diseases activity. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R101. doi: 10.1186/ar2747
42. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1108-10. doi: 10.1136/ard.2010.145946
43. Davis JC Jr. Understanding the role of tumor necrosis factor inhibition in ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34:668-77. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.08.005
44. Braun J, Baraliakos X, Heldmann F, Kiltz U. Tumor necrosis factor alpha antagonists in the treatment of axial spondyloarthritis. *Expert Opin Investig Drug.* 2014;23:647-59. doi: 10.1517/13543784.2014.899351
45. Sherlock JP, Taylor PC, Buckley CD. The biology of IL-23 and IL-17 and their therapeutic targeting in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27:71-5. doi: 10.1097/BOR.0000000000000132
46. Xueyi L, Lina C, Zhenbao W, et al. Levels of circulating Th17 cells and regulatory T cells in ankylosing spondylitis patients with an inadequate response to anti-TNF-alpha therapy. *J Clin Immunol.* 2013;33:151-61. doi: 10.1007/s10875-012-9774-0
47. Gratacos J, Collado A, Filella X, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol.* 1994;33:927-31. doi: 10.1093/rheumatology/33.10.927
48. Neumann E, Junker S, Schett G, et al. Adipokines in bone disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(5):296-302. doi: 10.1038/nrrheum.2016.49
49. Syrbe U, Callhoff J, Conrad K, Poddubnyy D, et al. Serum adipokine levels in patients with ankylosing spondylitis and their relationship to clinical parameters and radiographic spinal progression. *Arthritis Rheum.* 2015;67(3):678-85. doi: 10.1002/art.38968
50. Park MC, Lee SW, Choi ST, et al. Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(2):101-6. doi: 10.1080/03009740600991760
51. Kim KJ, Kim JY, Park SJ, et al. Serum leptin levels are associated with the presence of syndesmophytes in male patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2012;31(8):1231-8. doi: 10.1007/s10067-012-1999-z
52. Pedersen SJ, Hetland ML, Sorensen IJ, et al. Circulating levels of interleukin-6, vascular endothelial growth factor, YKL-40, matrix metalloproteinase-3, and total aggrecan in spondyloarthritis patients during 3 years of treatment with TNF α inhibitors. *Clin Rheumatol.* 2010;29(11):1301-9. doi: 10.1007/s10067-010-1528-x
53. Drouart M, Saas P, Billot M, et al. High serum vascular endothelial growth factor correlates with disease activity of spondyloarthropathies. *Clin Exp Immunol.* 2003;132(1):158-62. doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02101.x

54. Appel H, Janssen L, Listing J, et al. Serum levels of biomarkers of bone and cartilage destruction and new bone formation in different cohorts of patients with axial spondyloarthritis with and without tumor necrosis factor-alpha blocker treatment. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R125. doi: 10.1186/ar2537
55. Poddubnyy D, Conrad K, Haibel H, et al. Elevated serum level of the vascular endothelial growth factor predicts radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2137-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203824
56. Christgau S, Garnero P, Fledelius C, et al. Collagen type II C-telopeptide fragments as an index of cartilage degradation. *Bone*. 2001;29(3):209-15. doi: 10.1016/S8756-3282(01)00504-X
57. Park MC, Chung SJ, Park YB, Lee SK. Bone and cartilage turnover markers, bone mineral density, and radiographic damage in men with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J*. 2008;49(2):288-94. doi: 10.3349/ymj.2008.49.2.288
58. Vosse D, Landewe R, Garnero P, et al. Association of markers of bone- and cartilage-degradation with radiological changes at baseline and after 2 years follow-up in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1219-22. doi: 10.1093/rheumatology/ken148
59. Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, et al. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2008;35(10):2030-7.
60. Bay-Jensen AC, Wichuk S, Byrjalsen I, et al. Circulating protein fragments of cartilage and connective tissue degradation are diagnostic and prognostic markers of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *PLoS One*. 2013;8(1):e54504. doi: 10.1371/journal.pone.0054504
61. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):175-82. doi: 10.1136/ard.2007.084426
62. Arends S, Spoorenberg A, Efde M, et al. Higher bone turnover is related to spinal radiographic damage and low bone mineral density in ankylosing spondylitis patients with active disease: a cross-sectional analysis. *PLoS One*. 2014;9(6):e99685. doi: 10.1371/journal.pone.0099685
63. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E. Serum levels of MMP-3 and cathepsin K in patients with ankylosing spondylitis: effect of TNFalpha antagonist therapy. *Joint Bone Spine*. 2008;75(5):559-62. doi: 10.1016/j.jbspin.2008.01.026
64. Neidhart M, Baraliakos X, Seemayer C, et al. Expression of cathepsin K and matrix metalloproteinase 1 indicate persistent osteodestructive activity in long-standing ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(8):1334-9. doi: 10.1136/ard.2008.092494
65. Choi ST, Kim JH, Kang EJ, et al. Osteopontin might be involved in bone remodelling rather than in inflammation in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(12):1775-9. doi: 10.1093/rheumatology/ken385
66. Pinzone JJ, Hall BM, Thudi NK, et al. The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. *Blood*. 2009;113(3):517-25. doi: 10.1182/blood-2008-03-145169
67. Kwon SR, Lim MJ, Suh CH, et al. Dickkopf-1 level is lower in patients with ankylosing spondylitis than in healthy people and is not influenced by anti-tumor necrosis factor therapy. *Rheumatol Int*. 2012;32(8):2523-7. doi: 10.1007/s00296-011-1981-0
68. Daoussis D, Lioussis SN, Solomou EE, et al. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):150-8. doi: 10.1002/art.27231
69. Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):572-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200216
70. Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J*. 2005;19(13):1842-4. doi: 10.1096/fj.05-4221fje
71. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3257-62. doi: 10.1002/art.24888
72. Saad CG, Ribeiro AC, Moraes JC, et al. Low sclerostin levels: a predictive marker of persistent inflammation in ankylosing spondylitis during anti-tumor necrosis factor therapy? *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):R216. doi: 10.1186/ar4055
73. Matthey DL, Packham JC, Nixon NB, et al. Association of cytokine and matrix metalloproteinase profiles with disease activity and function in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):R127. doi: 10.1186/ar3857
74. Maksymowych WP, Landewe R, Conner-Spady B, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 is an independent predictor of structural damage progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):1846-53. doi: 10.1002/art.22589
75. Bay-Jensen AC, Karsdal MA, Vassiliadis E, et al. Circulating citrullinated vimentin fragments reflect disease burden in ankylosing spondylitis and have prognostic capacity for radiographic progression. *Arthritis Rheum*. 2013;65(4):972-80. doi: 10.1002/art.37843
76. Chandra PE, Sokolove J, Hipp BG, et al. Novel multiplex technology for diagnostic characterization of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R102. doi: 10.1186/ar3383
77. Wagner C, Visvanathan S, Braun J, et al. Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:674-80. doi: 10.1136/ard.2010.148890

Опыт эффективного применения комбинированной анти-В-клеточной терапии ритуксимабом и белимуабом при рефрактерном гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) с тяжелым поражением легких

Бекетова Т.В., Волков М.Ю., Никонорова Н.О., Новоселова Т.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова;
tvbek@rambler.ru

Contact:
Tatiana Beketova; tvbek-
tvbek@rambler.ru

Поступила 03.10.16

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), характеризуются тяжелым полиорганным поражением с неблагоприятным прогнозом. Успешное внедрение для лечения АНЦА-СВ стандартной терапии циклофосфаном (ЦФ) и инновационной анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) не дает оснований прекращать дальнейшие поиски эффективной и безопасной терапии, поскольку около 10–15% больных АНЦА-СВ рефрактерны к стандартной терапии ЦФ, примерно у 40% после лечения ЦФ развиваются рецидивы, а гранулематозное воспаление в респираторных органах при гранулематозе с полиангиитом (ГПА) может быть резистентно к терапии РТМ, особенно после однократного курса. Накапливаются аргументы в пользу потенциального усиления эффективности анти-В-клеточной терапии за счет присоединения белимумаба (БЛМ).

Представлено клиническое наблюдение эффективного применения последовательной комбинированной анти-В-клеточной терапии БЛМ и РТМ для индукции ремиссии у больной ГПА с тяжелым гранулематозным поражением легких, рефрактерным к предшествующей терапии ЦФ (суммарно 6,2 г) и однократному курсу РТМ (суммарно 2,6 г). БЛМ был назначен через 12 мес после введения РТМ в связи с отсутствием положительной динамики поражения легких. Через 12 мес после начала лечения БЛМ (800 мг дважды с интервалом в 1 нед, затем 800 мг в месяц) по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) отмечено существенное уменьшение очагов в паренхиме легких и лечение было продолжено еще в течение 6 мес, после чего отменено в связи с появлением язвенного стоматита. После его купирования был вновь назначен РТМ редуцированными курсами по 500 мг каждые 6 мес, при МСКТ легких отмечено дальнейшее улучшение и достигнута ремиссия. БЛМ может быть эффективен для лечения больных ГПА, рефрактерных к ЦФ и имеющих недостаточный ответ на терапию РТМ. Комбинированная анти-В-клеточная терапия, направленная на деpleцию CD20+ В-клеток и блокирование BAFF, может стать перспективным направлением лечения больных АНЦА-СВ.

Ключевые слова: системный васкулит; антинейтрофильные цитоплазматические антитела; гранулематоз с полиангиитом; анти-В-клеточная терапия; ритуксимаб; белимумаб.

Для ссылки: Бекетова ТВ, Волков МЮ, Никонорова НО, Новоселова ТМ. Опыт эффективного применения комбинированной анти-В-клеточной терапии ритуксимабом и белимуабом при рефрактерном гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) с тяжелым поражением легких. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):104–109.

EXPERIENCE WITH EFFECTIVE COMBINED ANTI-B-CELL THERAPY WITH RITUXIMAB AND BELIMUMAB FOR REFRACTORY GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (WEGENER'S) WITH SEVERE LUNG DAMAGE

Beketova T.V., Volkov M.Yu., Nikonorova N.O., Novoselova T.M.

Systemic vasculitis (SV) associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) is characterized by severe multiple organ lesions with a poor prognosis. The successful introduction of standard therapy with cyclophosphamide (CP) and innovative anti-B-cell therapy with rituximab (RTM) for the treatment of ANCA SV gives no grounds to stop further searching for effective and safe therapy since about 10–15% of patients with ANCA SV are refractory to standard therapy with CP; after the latter, approximately 40% of patients develop recurrences, and granulomatous inflammation in the respiratory organs in granulomatosis with polyangiitis (GPA) can be resistant to RTM treatment, especially following its single cycle. There is increasing evidence that the efficiency of anti-B-cell therapy can be enhanced by adding belimumab (BLM). The paper describes a clinical case of effective sequential combined anti-B-cell therapy with BLM and RTM for remission induction in a female patient who has GPA with severe granulomatous lung injury refractory to previous therapy with CP (a total dose of 6.2 g) and a single cycle of therapy with RTM (a total dose of 2.6 g). BLM was used 12 months after RTM administration because there were no positive changes in lung injury. At 12 months after initiations of treatment with BLM (800 mg twice at a weekly interval, then 800 mg monthly), there was a substantial reduction in the lung parenchymal foci, as evidenced by multislice spiral computed tomography (MSCT); and the treatment was continued for another 6 months, thereafter discontinued due to the occurrence of ulcerative stomatitis. After its relief, RTM was again given at reduced dose cycles of 500 mg every 6 months; lung MSCT showed further improvement and remission achieved.

BLM may be effective in treating the GPA patients who are refractory to CP and have an insufficient response to RMT treatment. Combined anti-B-cell therapy aimed at depleting CD20+ B-cells and at blocking BAFF may be a promising area for the treatment of patients with ANCA SV.

Key words: systemic vasculitis; antineutrophil cytoplasmic antibodies; granulomatosis with polyangiitis; anti-B-cell therapy; rituximab; belimumab.

For reference: Beketova TV, Volkov MYu, Nikonorova NO, Novoselova TM. Experience with effective combined anti-B-cell therapy with rituximab and belimumab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with severe lung damage. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):104–109 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-104-109>

Гранулематоз с полиангиитом Вегенера (ГПА) и близкие к нему заболевания микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа–Стросс (ЭГПА), объединенные в одну группу системных васкулитов (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), относятся к редким аутоиммунным заболеваниям и характеризуются тяжелым полиорганным поражением с неблагоприятным прогнозом [1–3]. Успешное внедрение для лечения АНЦА-СВ стандартной терапии циклофосфаном (ЦФ) и новой лечебной стратегии с использованием ритуксимаба (РТМ), химерных моноклональных антител к CD20+ антигену В-лимфоцитов [4, 5], не дает оснований прекращать дальнейшие поиски эффективной и безопасной терапии, поскольку около 10–15% больных АНЦА-СВ рефрактерны к стандартной терапии ЦФ [6, 7], примерно у 40% после лечения ЦФ развиваются рецидивы [8, 9], а некоторые проявления, в первую очередь некротизирующее гранулематозное воспаление респираторных органов при ГПА, могут быть резистентны к терапии РТМ, особенно после однократного курса [10–12].

Вместе с тем несомненная эффективность РТМ для индукционной и поддерживающей терапии ГПА, доказанная в рандомизированных клинических исследованиях [13–15], подтверждает ключевое значение в лечении ГПА подавления функции В-лимфоцитов, одним из перспективных путей которого является ингибирование факторов, обеспечивающих выживание В-лимфоцитов, прежде всего BAFF (В-cell activation factor, фактор активации В-клеток), который также называют BLyS (В-lymphocyte stimulator, стимулятор В-лимфоцитов).

Белимуаб (БЛМ), успешно применяемый при системной красной волчанке (СКВ) [16, 17], представляет собой человеческие рекомбинантные моноклональные антитела (IgG1 λ), которые предотвращают взаимодействие BLyS с клеточными рецепторами аутореактивных и наивных В-клеток, что приводит к подавлению В-клеточной гиперреактивности, в том числе синтеза аутоантител [17, 18]. У больных СКВ на фоне лечения БЛМ наблюдается нормализация уровней аутоантител, снижение общего числа В-клеток и их отдельных субпопуляций (наивных, активированных В-клеток и плазмочитов), в то время как уровни В-клеток памяти (CD20+/CD27+) и Т-клеток не изменяются [19].

В последние годы в качестве перспективного направления анти-В-клеточной терапии рассматривается комбинированное применение РТМ и антагонистов BAFF (БЛМ, блисибимод) или BAFF/APRIL (атацицепт), что может обеспечить более стойкую деплецию В-лимфоцитов и глубоко блокировать регенерацию аутореактивных клонов В-клеток [20–24]. Как известно, механизмы действия РТМ и БЛМ направлены на подавление различных субпопуляций В-клеток. В то время как РТМ активен в отношении наивных В-клеток и В-клеток памяти, БЛМ воздействует на транзиторные, наивные В-клетки, плазматические клетки и В-клетки маргинальной зоны [25].

Представляем клиническое наблюдение эффективности БЛМ в отношении индукции ремиссии у больной ГПА с тяжелым поражением легких, рефрактерным к терапии ЦФ и однократному курсу РТМ.

Пациентка 56 лет с января 2012 г. отметила появление лихорадки, артралгий, сухого кашля, двустороннего снижения слуха. Диагностированы острый катаральный отит,

нейросенсорная тугоухость, позже присоединился двусторонний парез лицевого нерва. При обследовании: уровень С-реактивного белка (СРБ) – 48 мг/дл, СОЭ – 24 мм/ч, тромбоцитоз – $691 \cdot 10^9/л$, изолированная протеинурия 0,14 г/сут. При рентгенографии органов грудной клетки наблюдались двусторонние округлые очаги с распадом, при бронхоскопии – эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки подкладочного отдела гортани и трахеи со стенозом 3-й степени. При помощи реакции непрямой иммунофлюоресценции выявлены АНЦА с цитоплазматическим типом свечения. Диагностирован ГПА. В апреле 2012 г. назначена индукционная терапия, включавшая внутривенные пульсовые введения ЦФ 0,6 г дважды и метилпреднизолона (МП) по 500 мг дважды, преднизолон (ПРЕД) внутрь 40 мг/сут. Через месяц после начала лечения протеинурия отсутствовала, СОЭ – 13 мм/ч, отмечена положительная рентгенологическая динамика с уменьшением количества и размеров очагов в паренхиме легких, продолжены ежемесячные внутривенные пульсовые введения ЦФ по 1 г.

В ноябре 2012 г. кумулятивная доза ЦФ составила 6,2 г, доза ПРЕД была снижена до 15 мг/сут, после чего он был заменен на МП по 12 мг в сутки. Несмотря на проводимое лечение, отмечено прогрессирование ГПА с усилением проявлений невралгии лицевого нерва, картиной хронического двустороннего среднего отита. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (см. рисунок, а) были выявлены свежие очаги с деструкцией в правом легком. СОЭ 45 мм/ч, СРБ 13 мг/дл, АНЦА не обнаружены. Исключен туберкулез, микозы. В связи с рефрактерным течением ГПА с тяжелым поражением легких к лечению присоединена биологическая анти-В-клеточная терапия РТМ суммарно 2,6 г с достижением полной деплеции CD19CD20+ В-лимфоцитов (0%).

В течение последующих 6 мес, несмотря на улучшение самочувствия и отсутствие лабораторных признаков воспалительной активности (уровень СРБ – 2 мг/дл), не наблюдалась положительной динамики в легких при МСКТ (см. рисунок, б). Начато лечение микофенолата мофетилом, который вскоре был отменен в связи с непереносимостью (тошнота). Назначен азатиоприн 100 мг/сут.

В октябре 2013 г., спустя год после первого курса РТМ, сохранялась полная деплеция CD19CD20+ В-лимфоцитов (0%), не выявлялись АНЦА, но по данным МСКТ легких по-прежнему отсутствовала существенная положительная динамика (см. рисунок, в). В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой комиссией по назначению терапии генно-инженерными биологическими препаратами принято решение о присоединении БЛМ по 10 мг/кг (два раза по 800 мг в неделю, затем ежемесячно 800 мг). Наблюдалась удовлетворительная переносимость лечения БЛМ, доза МП постепенно уменьшена до 2 мг/сут.

В ходе последующего наблюдения при МСКТ органов грудной клетки отмечено значительное уменьшение числа и размеров очагов в паренхиме легких на фоне стойкой полной деплеции CD19CD20+ В-лимфоцитов (0%), которые отсутствовали в циркуляции в течение года, а затем определялись в небольших количествах (0,1–0,2%). Так как через 12 мес после начала терапии БЛМ очаги в легких полностью не разрешились (см. рисунок, г), лечение БЛМ было продолжено. В апреле 2015 г., после 18 мес лечения, БЛМ был отменен в связи с присоединением язвенного стоматита, который купировали введением внутривенно МП 500 мг и увеличением дозы МП внутрь до 8 мг/сут.

Поскольку, несмотря на хорошее общее самочувствие и отрицательные показатели СРБ и АНЦА, полная рентгенологическая ремиссия не была достигнута, был вновь назначен РТМ редуцированными курсами по 500 мг каждые 6 мес (проведено два таких курса), что привело к регрессу очаговых изменений в легких по данным МСКТ (см. рисунок, д).

Обсуждение

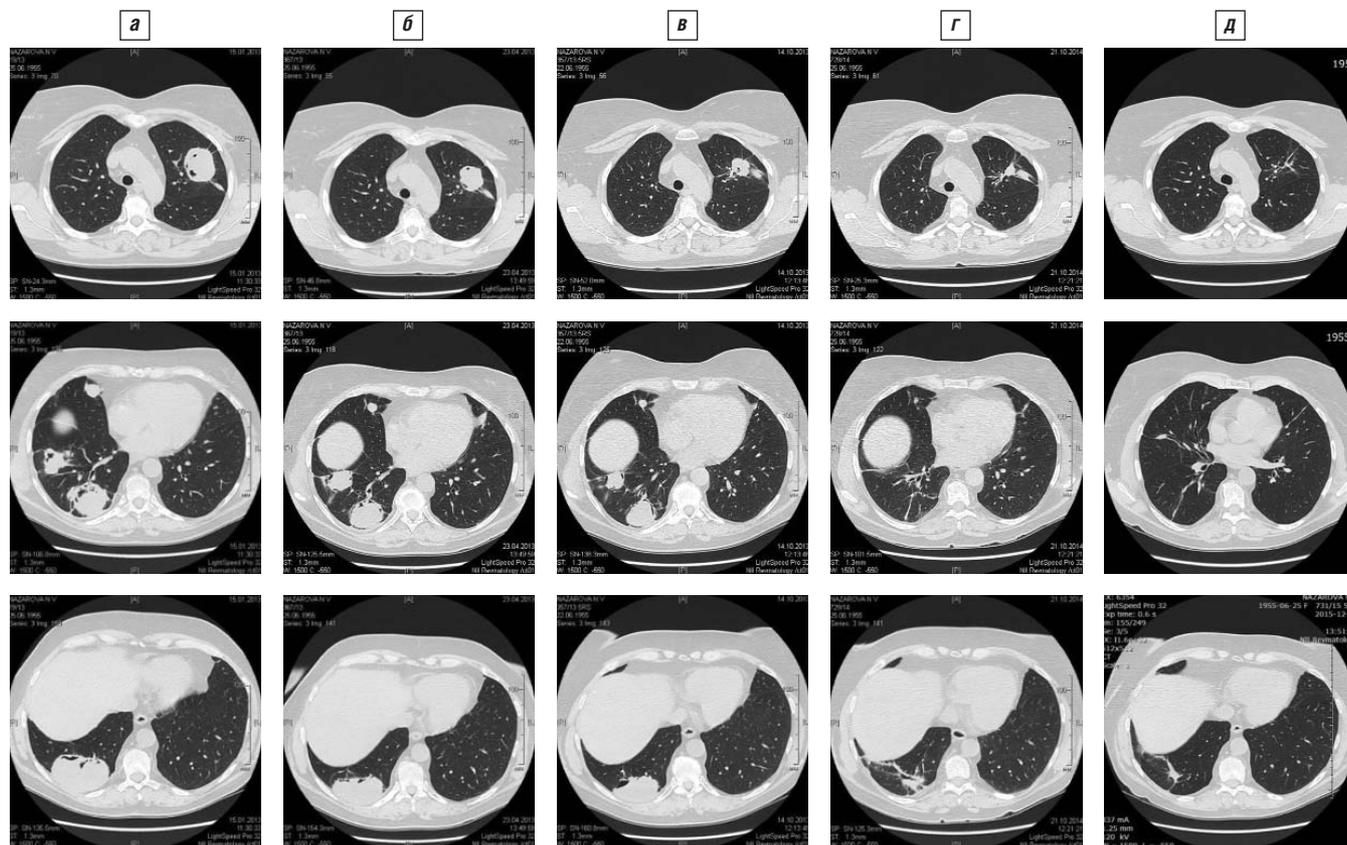
Представленное клиническое наблюдение свидетельствует об эффективности комбинированной анти-В-клеточной терапии с последовательным введением РТМ в дозе 2,6 г, БЛМ (суммарно 15,2 г) и редуцированными курсами РТМ (дважды по 0,5 г) при ГПА с тяжелым гранулематозным поражением легких, рефрактерным к предшествующей терапии ЦФ (суммарно 6,2 г) и однократному курсу РТМ (суммарно 2,6 г). Прекращение лечения БЛМ было связано с развитием язвенного стоматита, который успешно купирован кратковременной эскалацией дозы глюкокортикоидов (ГК). Последующее возобновление лечения РТМ в меньшей дозировке (два курса по 0,5 г) сопровождалось дальнейшим существенным улучшением, определяемым при данных МСКТ легких, с достижением полной ремиссии.

Известно, что гранулематозное воспаление верхних дыхательных путей и легких у больных ГПА медленнее реагирует на лечение РТМ, чем проявления васкулита (гломерулонефрит, поражение кожи, множественный мононеврит) [9–11], что отмечалось и в представленном нами наблюдении. Своеобразная гранулематозная полиморфноклеточная воспалительная реакция у больных ГПА характеризуется присутствием фокусов аутоантиген-специфичных

CD20+ В-лимфоцитов и плазматических клеток, способных продуцировать АНЦА. Наличие ростковых центров дает основания рассматривать гранулему при ГПА как третичную лимфоидную структуру [26, 27]. Так, при исследовании биоптата слизистой оболочки носа выявлено присутствие в очагах инфильтрации активированных В-лимфоцитов и клеток, экспрессирующих протеиназу 3 (антиген, к которому специфичны АНЦА), BAFF и APRIL (факторы выживания В-лимфоцитов) [28]. Аутореактивные В-клетки, присутствующие в очагах гранулематозного воспаления, могут выступать в качестве антиген-презентирующих клеток и способствовать активации Т-лимфоцитов непосредственно или при участии провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин 6 (ИЛ6) и фактор некроза опухоли α .

Этими особенностями могут объясняться повышенная склонность ГПА к рецидивам и возможность прогрессирования легочных некротизирующих гранулем при отрицательных результатах исследования АНЦА в сыворотке крови. Описан случай обострения ГПА после ремиссии, индуцированной РТМ, на фоне стойкой деплеции В-клеток в циркуляции, при котором морфологическое исследование выявило присутствие CD20+ В-клеток в легочной ткани [3]. В представленном нами наблюдении также наблюдались эскалация активности ГПА в отсутствие гиперпродукции АНЦА на фоне лечения ЦФ и стойкая персистенция гранулематозного воспаления в легких после присоединения РТМ в условиях полной деплеции CD19CD20+ В-клеток в циркуляции.

РТМ может связываться с лимфоидными клетками тимуса, белой пульпы селезенки и В-лимфоцитами лимфа-



Динамика изменений в легких по данным МСКТ на фоне терапии БЛМ и РТМ у больной ГПА. а – перед назначением РТМ; б – через 6 мес после первого курса РТМ 2,6 г; в – через 12 мес после первого курса РТМ 2,6 г, перед назначением БЛМ; г – через 12 мес после начала лечения БЛМ по 10 мг/кг в месяц; д – через 6 мес после второго курса РТМ (0,5 г однократно)

тических узлов, он также способен оказывать влияние на В-лимфоциты в очагах хронического гранулематозного воспаления при ГПА, однако это воздействие в отдельных случаях может быть недостаточным. Эффективность РТМ непосредственно связана с глубиной и продолжительностью деплеции, скоростью восстановления В-клеток памяти и репопуляции плазматических клеток [29–34].

BAFF играет основную роль в регуляции функции В-клеток, включая дифференциацию, пролиферацию и продукцию иммуноглобулинов. Биологически активная форма BAFF представляет собой растворимый белок, способный связываться с рецепторами факторов некроза опухоли, активировать сигнальные пути NF- κ B и MAPK, что в свою очередь индуцирует экспрессию генов, обуславливающих выживание В-лимфоцитов [35]. Известно, что одним из источников BAFF/BLyS являются нейтрофилы [36], в частности, при АНЦА-опосредованной активации нейтрофилов на клеточной поверхности наблюдается значительное повышение экспрессии BAFF [37].

Персистенция повышенного уровня BAFF благоприятствует выживанию и регенерации аутореактивных В-клеток, что может способствовать развитию рецидива ГПА [38–41]. Интересно, что высокие дозы ГК обеспечивают нормализацию сывороточного уровня BAFF [42].

По данным различных исследований, при активном ГПА и МПА в сыворотке крови больных определяется повышенный уровень BLyS/BAFF в сравнении с пациентами с ремиссией заболевания или здоровым контролем [43–46], различия у пациентов с локальной и генерализованной формами ГПА отсутствуют [47]. Интересно, что еще в одном исследовании, где изучался уровень BAFF у пациентов с ГПА, МПА и ЭГПА, повышенная экспрессия BAFF наблюдалась только при ГПА [48].

С другой стороны, было показано, что уровень BAFF коррелирует с маркерами активации Т-лимфоцитов (растворимый рецептор ИЛ2, CD30) и не зависит от активности ГПА или присутствия АНЦА [47, 49]. Установлено, что рецепторы BAFF экспрессируются на некоторых Т-клетках и могут модулировать активацию последних, а также повышать выработку интерферона γ (ИФН γ) и ИЛ17. Исследования в эксперименте на мышах доказали, что отсутствие рецепторов BAFF на Т-клетках непосредственно ингибирует их активацию и снижает секрецию ИФН γ [50]. Предполагается, что BAFF может прямо воздействовать на Т-лимфоциты и регулировать дифференцировку по Th1- или Th17-зависимому пути, что играет важную роль в патогенезе аутоиммунного воспаления [40]. Th17- и Th1-клеточным реакциям отводят центральное место в патогенезе полиморфно-клеточного гранулематозного воспаления, свойственного ГПА [51]. Воздействие на селекцию В-лимфоцитов может способствовать выживанию регуляторных В-лимфоцитов, препятствующих развитию аутоиммунных реакций [40].

Таким образом, блокада BAFF, помимо снижения количества наивных и переходных В-клеток и умеренного сокращения количества плазматических клеток [52], может приводить к снижению выживаемости В-клеток в герминативных центрах лимфоидных органов, подавлению синтеза ИЛ17 и других провоспалительных цитокинов.

В контексте обсуждаемого наблюдения особый интерес представляет исследование уровня BAFF в период деплеции В-лимфоцитов, развивающейся в результате терапии РТМ. Так, у мышей, экспрессирующих человеческий BAFF, при отсутствии В-лимфоцитов наблюдается повышение

уровня BAFF [53]. Аналогичные данные, свидетельствующие о том, что деплеция В-клеток, индуцированная РТМ, сопровождается существенным повышением концентрации BAFF, представлены в ряде клинических исследований РТМ при АНЦА-СВ, СКВ, ревматоидном артрите, болезни Шегрена [37, 54–56]. Так, в одном исследовании у пациентов с АНЦА-СВ первоначально отмечались высокие уровни BAFF, которые становились еще выше через 1–3 мес после введения РТМ, индуцировавшего клиническую ремиссию [37]. После восстановления в циркуляции числа CD20+ В-клеток, что наблюдается через 8–12 мес после введения РТМ, концентрация BAFF возвращается к исходному уровню. Повышение уровня BAFF на фоне лечения РТМ связывают с уменьшением числа рецепторов BAFF вследствие деплеции периферических В-клеток, замедлением обратной регуляции транскрипции мРНК генов BAFF [41, 57].

Итак, локальная продукция BAFF в очагах гранулематозного воспаления при ГПА и повышенные уровни BAFF в сыворотке крови больных АНЦА-СВ предполагают эффективность лечебной стратегии, нацеленной на BAFF. В настоящее время при АНЦА-СВ проводятся два клинических исследования ингибиторов BAFF. В исследовании BREVAS (Belimumab in REmission of VASculitis) изучаются эффективность и безопасность применения БЛМ в сочетании с азатиоприном для поддерживающей терапии АНЦА-СВ. Исследование BIANCA-SC (A Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Blisibimod in Addition to Methotrexate During Induction of Remission in Subjects With ANCA-Associated Small Vessel Vasculitis) посвящено оценке эффективности и безопасности применения блисибимода в сочетании с метотрексатом в качестве индукционной терапии АНЦА-СВ с неосложненным течением.

В последнее время все шире при различных аутоиммунных заболеваниях обсуждаются возможности комбинированной анти-В-клеточной терапии РТМ и антагонистами BAFF/BLyS, что может способствовать более стойкой деплеции В-клеток и блокировать регенерацию аутореактивных клонов В-лимфоцитов. В экспериментальной модели на мышах (NZB/NZW)F1 показано, что сочетанная терапия с деплецией CD20+ В-клеток и блокадой BAFF более эффективна, чем монотерапия [58].

Постепенно накапливаются отдельные клинические наблюдения, свидетельствующие об эффективности присоединения терапии БЛМ после лечения РТМ при СКВ [59, 60] и болезни Шегрена [61], как и в представленном нами случае ГПА.

Таким образом, лечебные стратегии, ориентированные на BAFF, обладающие благоприятным профилем безопасности, могут иметь дополнительные перспективы, связанные с расширением возможностей лечения АНЦА-СВ при комбинированной последовательной терапии с назначением ингибиторов BAFF после индукционной анти-CD20+ В-клеточной терапии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи и одобрили окончательную версию. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Luqmani RA, Suppiah R, Grayson PC, et al. Nomenclature and classification of vasculitis — update on the ACR/EULAR Diagnosis and Classification of Vasculitis Study (DCVAS). *Clin Exper Immunol*. 2011;164(s1):11-3. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04358.x
- Jennette J, Falk R, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37:187-92. doi: 10.1002/art.1780370206
- Basu N, Watts R, Bajema I, et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1744-50. doi: 10.1136/ard.2009.119032
- Guerry M, Brogan P, Bruce I, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):634-43. doi: 10.1093/rheumatology/ker150
- Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-Пресс; 2012. 343 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochhnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab]. Moscow: IMA-Press; 2012. 343 p.]
- Lane S, Watts R, Shepstone L, et al. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM*. 2005;98:97-111. doi: 10.1093/qjmed/hci015
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Int Med*. 1992;116:488-98. doi: 10.7326/0003-4819-116-6-488
- Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of anti-neutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2000;43(9):2025-33. doi: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<2025::AID-ANR13>3.0.CO;2-O
- Slot MC, Tervaert JW, Boomsma MM, et al. Positive classic anti-neutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2004;51(2):269-73. doi: 10.1002/art.20234
- Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):327-33. doi: 10.1136/ard.2011.153601
- Malm IJ, Mener DJ, Kim J, et al. Otolaryngological progression of granulomatosis with polyangiitis after systemic treatment with rituximab. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(1):68-72. doi: 10.1177/0194599813509784
- Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ, Александрова ЕН и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (Ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра NORMA). Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):147-59 [Beketova TV, Aleksandrova EN, Novoselova TM, et al. Russian experience with using monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the Russian Register NORMA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):147-58 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-147-158
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):221-32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905
- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):211-20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169
- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al; French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1771-80. doi: 10.1056/NEJMoa1404231
- Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, et al. BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups: Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1833-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200831
- Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. BLISS-52 Study Group: Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
- Farie R, Petri M, Zamani E, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3918-30. doi: 10.1002/art.30613
- Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in the patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2328-37. doi: 10.1002/art.34400
- Browning JL. B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(7):564-76. doi: 10.1038/nrd2085
- Dörner T, Radbruch A, Burmester GR. B-cell-directed therapies for autoimmune disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(8):433-41. doi: 10.1038/nrrheum.2009.141
- Silverman GJ. Therapeutic B cell depletion and regeneration in rheumatoid arthritis. Emerging patterns and paradigms. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2356-67. doi: 10.1002/art.22020
- Меснянкина АА. Клеточные и молекулярные биомаркеры и потенциальные терапевтические мишени при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):206-18 [Mesnyankina AA. Cellular and molecular biomarkers and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):206-18 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-206-218
- Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение BAFF/BLYS и APRIL при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):545-52 [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Clinical significance of BAFF/BLYS and APRIL in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):545-52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-545-552
- Bekar KW, Owen T, Dunn R, et al. Prolonged effects of short-term anti-CD20 B cell depletion therapy in murine systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2443-57. doi: 10.1002/art.27515
- Lamprecht P, Gross WL, Kabelitz D, et al. T cell alterations and lymphoid neogenesis favoring autoimmunity in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1725-7. doi: 10.1002/art.22693
- Voswinkel J, Müller A, Lamprecht P. Is PR3-ANCA formation initiated in Wegener's granulomatosis lesions? Granulomas as potential lymphoid tissue maintaining autoantibody production. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:12-9. doi: 10.1196/annals.1361.042
- Zhao Y, Odell E, Choong LM, et al. Granulomatosis with polyangiitis involves sustained mucosal inflammation that is rich in B-cell survival factors and autoantigen. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(9):1580-6. doi: 10.1093/rheumatology/kes123
- Ferraro AJ, Smith SW, Neil D, et al. Relapsed Wegener's granulomatosis after rituximab therapy — B cells are present in new pathological lesions despite persistent 'depletion' of peripheral blood. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:3030-2. doi: 10.1093/ndt/gfn318
- Vital EM, Dass S, Buch MH, et al. B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3038-47. doi: 10.1002/art.30466

31. Vällerskog T, Gunnarsson I, Widhe M, et al. Treatment with rituximab affects both the cellular and the humoral arm of the immune system in patients with SLE. *Clin Immunol.* 2007;122:62-74. doi: 10.1016/j.clim.2006.08.016
32. Anolik JH, Barnard J, Owen T, et al. Delayed memory B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus erythematosus after B cell depletion therapy. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3044-56. doi: 10.1002/art.22810
33. Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Алексанкин АП, Насонов ЕЛ. Гомеостаз В-лимфоцитов и направления анти-В-клеточной терапии при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):432-8 [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Aleksankin AP, Nasonov EL. B-lymphocyte hemostasis and anti-B-cell therapy areas for rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(4):432-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1256
34. Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Алексанкин АП, Насонов ЕЛ. Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на субпопуляции В-лимфоцитов при ревматических заболеваниях: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):78-83 [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Aleksankin AP, Nasonov EL. Impact of therapy with biological agents on B-lymphocyte subpopulations in rheumatic diseases: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(1):78-83 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-78-83
35. Rauch M, Tussiwand R, Bosco N, et al. Crucial role for BAFF-BAFF-R signaling in the survival and maintenance of mature B cells. *PLoS One.* 2009;4(5):e5456. doi: 10.1371/journal.pone.0005456
36. Witko-Sarsat V, Daniel S, Noël L, et al. Neutrophils and B lymphocytes in ANCA associated vasculitis. *APMIS.* 2009;117:27-33. doi: 10.1111/j.1600-0463.2009.02473.x
37. Holden NJ, Williams JM, Morgan MD, et al. ANCA-stimulated neutrophils release BlyS and promote B-cell survival: a clinically relevant cellular process. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2229-33. doi: 10.1136/ard.2011.153890
38. Thien M, Phan TG, Gardam S, et al. Excess BAFF rescues self-reactive B cells from peripheral deletion and allows them to enter forbidden follicular and marginal zone niches. *Immunity.* 2004;20(6):785-98. doi: 10.1016/j.immuni.2004.05.010
39. Ota M, Duong BH, Torkamani A, et al. Regulation of the B-cell receptor repertoire and self-reactivity by BAFF. *J Immunol.* 2010;185(7):4128-36. doi: 10.4049/jimmunol.1002176
40. Lenert A, Lenert P. Current and emerging treatment options for ANCA-associated vasculitis: potential role of belimumab and other BAFF/APRIL targeting agents. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:333-47. doi: 10.2147/DDDT.S67264
41. Cornec D, Avouac J, Youinou P, et al. Critical analysis of rituximab-induced serological changes in connective tissue diseases. *Autoimmun Rev.* 2009;8(6):515-9. doi: 10.1016/j.autrev.2009.01.007
42. Stohl W, Metyas S, Tan SM, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations. *Arthritis Rheum.* 2003;48(12):3475-86. doi: 10.1002/art.11354
43. Edberg JC, Zhou T, Aksi K, et al. Levels of circulating B lymphocyte stimulator (BLyS) are elevated in patients with Wegener's granulomatosis (abstract). *Kidney Blood Press Res.* 2004;26:256.
44. Krumbholz M, Specks U, Wick M, et al. BAFF is elevated in serum of patients with Wegener's granulomatosis. *J Autoimmun.* 2005;25(4):298-302. doi: 10.1016/j.jaut.2005.08.004
45. Xin G, Chen M, Su Y, et al. Serum B-cell activating factor in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis. *Am J Med Sci.* 2014;348(1):25-9. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182a55ab6
46. Nagai M, Hirayama K, Ebihara I, et al. Serum levels of BAFF and APRIL in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis: association with disease activity. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(4):c339-45. doi: 10.1159/000323393
47. Bader L, Koldingsnes W, Nossent J. B-lymphocyte activating factor levels are increased in patients with Wegener's granulomatosis and inversely correlated with ANCA titer. *Clin Rheumatol.* 2010;29(9):1031-5. doi: 10.1007/s10067-010-1526-z
48. Schneeweis C, Rafalowicz M, Feist E, et al. Increased levels of BlyS and sVCAM-1 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides (AAV). *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(1 Suppl 57):62-6.
49. Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, et al. Plasma levels of soluble interleukin 2 receptor, soluble CD30, interleukin 10 and B-cell activator of the tumor necrosis factor family during follow-up in vasculitis associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies: associations with disease activity and relapse. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(11):1484-9. doi: 10.1136/ard.2005.046219
50. Scapini P, Hu Y, Chu CL, et al. Myeloid cells, BAFF, and IFN- γ establish an inflammatory loop that exacerbates autoimmunity in Lyn-deficient mice. *J Exp Med.* 2010;207:1757-73. doi: 10.1084/jem.20100086
51. Hilhorst M, Shirai T, Berry G, et al. T cell-macrophage interactions and granuloma formation in vasculitis. *Front Immunol.* 2014(Sep)12;5:432.
52. Jacobi AM, Huang W, Wang T, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):201-10. doi: 10.1002/art.27189
53. Kreuzaler M, Rauch M, Salzer U, et al. Soluble BAFF levels inversely correlate with peripheral B-cell numbers and the expression of BAFF receptors. *J Immunol.* 2012;188(1):497-503. doi: 10.4049/jimmunol.1102321
54. Vällerskog T, Heimbürger M, Gunnarsson I, et al. Differential effects on BAFF and APRIL levels in rituximab-treated patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(6):R167. doi: 10.1186/ar2076
55. Vital E, Cuthbert R, Horner E, et al. High serum B-cell activating factor (BAFF) predicts good clinical response to rituximab in RA: pilot data. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:A11-2. doi: 10.1136/ard.2010.129585b
56. Pollard RP, Abdulahad WH, Vissink A, et al. Serum levels of BAFF, but not APRIL, are increased after rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: data from a placebo-controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):146-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202071
57. Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, et al. Increase of B cell-activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab treatment: insights into a new regulating system of BAFF production. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:700-3. doi: 10.1136/ard.2006.060772
58. Wei YL, Seshasayee D, Lee WP, et al. Dual B cell immunotherapy is superior to individual anti-CD20 depletion or BAFF blockade in murine models of spontaneous or accelerated lupus. *Arthritis Rheum.* 2015;67(1):215-24. doi: 10.1002/art.38907
59. Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, et al. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:2122-4. doi: 10.1093/rheumatology/keu369
60. Simonetta F, Allali D, Roux-Lombard P, et al. Successful treatment of refractory lupus nephritis by the sequential use of rituximab and belimumab. *Joint Bone Spine.* 2016 May 26. pii: S1297-319X(16)30020-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.01.008
61. De Vita S, Quartuccio L, Salvin S, et al. Sequential therapy with belimumab followed by rituximab in Sjögren's syndrome associated with B-cell lymphoproliferation and overexpression of BAFF: evidence for long-term efficacy. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(4):490-4.

Налаживание профессионального сотрудничества ревматологов на евразийском пространстве

Гаспарян А.Ю.¹, Баймухамедов Ч.Т.^{2,3}, Тогизбаев Г.А.⁴

¹Отделение ревматологии и науки и развития Учебного центра Университета Бирмингема, Дадли, Великобритания;

²«Медицинский центр болезней суставов г. Шымкент», Шымкент, Казахстан; ³Общественное объединение «Казахская коллегия ревматологов», Шымкент, Казахстан; ⁴«Клиника Asyl», Алматы, Казахстан

¹Edgbaston, Birmingham, B15 2TT, UK; ^{2,3}160013 Республика Казахстан, Шымкент, ул. Тимирязева (Сасбукаева), 32А; ⁴050035 Республика Казахстан, Алматы, 8-й мкр, 4/А, офис 513

¹Departments of Rheumatology and Research & Development, Dudley Group NHS Foundation Trust, Teaching Trust of the University of Birmingham, Dudley, West Midlands, UK; ²Shymkent Medical Centre for Joint Diseases, Shymkent, Kazakhstan; ³Kazakh College of Rheumatology, Shymkent, Kazakhstan; ⁴Asyl Clinic, Almaty, Kazakhstan

¹Edgbaston, Birmingham, B15 2TT, UK; ^{2,3}32A Timiryazev (Sasbukaev) St., Shymkent 160013, Kazakhstan; ⁴А, Microdistrict Eight, Office 513, Almaty 050035, Shymkent, Kazakhstan

Контакты: Чокан Т. Баймухамедов; shocan@mail.ru

Contact: Ch.T. Baimukhamedov; shocan@mail.ru

Поступила 12.12.16

Для ссылки: Гаспарян АЮ, Баймухамедов ЧТ, Тогизбаев ГА. Налаживание профессионального сотрудничества ревматологов на евразийском пространстве. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):110-111.

BUILDING PROFESSIONAL COLLABORATION FOR EURASIAN RHEUMATOLOGISTS Gasparyan A.Yu.¹, Baimukhamedov C.T.^{2,3}, Togizbayev G.A.⁴

For reference: Gasparyan AYu, Baimukhamedov ChT, Togizbaev GA. Building professional collaboration for Eurasian rheumatologists. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya. 2017;55(1):110-111 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-110-111>

Ревматология интенсивно развивается во всем мире благодаря внедрению высокоинформативных методов диагностики и применению инновационных методов лечения, в том числе генно-инженерной биологической терапии. Для успешной профилактики и лечения воспалительных и иммунных расстройств требуются систематизированные знания из смежных областей – иммунологии, инфектологии, онкологии, гематологии, кардиологии и тромбологии. Постарение населения и рост аутоиммунной патологии создают предпосылки для увеличения числа больных с ревматическими болезнями. В ряде развитых стран проводятся широкомасштабные клинические исследования, на основе которых разрабатываются рекомендации для лечения ревматических заболеваний. Схемы диагностики и лечения, одобренные крупными ассоциациями ревматологов Америки и Европы, сразу внедряются в практику и влияют на ревматологическую службу во всем мире.

В последние годы возникла потребность объединить усилия клиницистов и исследователей и основательно подойти к адаптации клинических рекомендаций ведущих ассоциаций ревматологов на местном уровне, в частности на евразийском пространстве. В условиях глобального финансового кризиса назрела необходимость более рационально использовать средства на непрерывное образование специалистов, участие в конференциях и семинарах. Ощущается также важность научного подхода к публикациям клиницистов, которые в силу своей загруженности клинической работой зачастую прибегают к услугам недобросовестных редакторских агентств и публикуются в «мусорных» изданиях. Ситуация поистине угрожающая. Связано это в том числе и с плохим владением академическим английским языком, незнанием и грубым пренебрежением основами этичной научной

коммуникации и инертностью мышления, в первую очередь среди профессорско-преподавательского состава, в ряде постсоветских стран.

Известно также, что из-за отсутствия хороших публикаций в индексируемых журналах и плохого владения навыками научной презентации многие не знающие английского языка ревматологи лишены возможности активно участвовать в наиболее значимых конгрессах в США и Европе. Часто региональные отделения фармацевтических фирм выделяют немалые финансовые средства на организацию групповых поездок неанглоязычных ревматологов на мировые конференции, что в результате оборачивается исключительно туристическим и развлекательным времяпрепровождением. Такие поездки, как правило, не сопровождаются ни публикацией абстракта или полной статьи, ни устной или постерной презентацией, ни налаживанием профессиональных контактов. Это можно назвать «медицинским туризмом для врачей», и иногда в таких поездках прослеживается коррупционная составляющая.

Есть ли выход из сложившейся ситуации? Есть надежда, что Лига евразийских ревматологов (The League of EurAsian Rheumatologists, LEAR; президент – академик РАН Е.Л. Насонов) и другие региональные ассоциации неанглоязычных ревматологов будут обращать больше внимания на непрерывное образование своих членов, которое должно включать не только ознакомление с новыми стандартами диагностики и лечения, но и освоение навыков систематизированного поиска научной информации через базы данных, академического письма, исследовательской и публикационной этики. Следует более активно внедрять систему кредитования за дистанционное, онлайн-обучение усилиями русско- и англоязычных специалистов из разных стран,

которые имеют публикации в соответствующих требованиях этики индексируемых изданиях и/или учебные пособия, соответствующие нормам публикационной этики. Ассоциации могут использовать имеющиеся финансовые взносы их членов, фармацевтических фирм и доноров для приоритетного финансирования разработок адаптированных клинических рекомендаций и стандартов, а также для проведения когортных исследований. Что касается участия в международных конгрессах, важно поощрять тех, кто имеет возможность представить доклад, а затем опубликовать статью. Понятно, что такое удастся не всем. Потому и нужны местные конференции, школы и семинары, где будет больше возможностей обсудить профессиональные вопросы, встретиться с ведущими ревматологами, научиться новым методикам диагностики и лечения, а также узнать, как можно опубликовать научную статью. В связи с этим примечательны усилия Ассоциации ревматологов России (АРР; президент – академик РАН Е.Л. Насонов; www.rheumatolog.ru) и Казахской коллегии ревматологов (ККР; председатель – Ч.Т. Баймухамедов; www.kcr.kz). АРР ежегодно проводит «Школу ревматологов им. В.А. Насоновой», во время которой в доступной форме, на понятном для абсолютного большинства евразийских ревматологов языке читаются клинические лекции и делаются разборы. В рамках Школы представляются также принципы этичной научной коммуникации и возможности для публикации статей – как в журнале «Научно-практическая ревматология», так и в признанных англоязычных изданиях.

ККР, созданная в 2015 г., может гордиться проведенными учебными мероприятиями, посвященными наиболее актуальным проблемам ревматологии, в том числе научно-доказательному поиску информации, оформлению статей и критическому разбору мировых стандартов диагностики и лечения. За прошедший небольшой срок проведено семь «Школ ревматологов» в разных городах Казахстана, где ведущие русскоязычные евразийские ревматологи имеют возможность обменяться опытом, проконсультировать пациентов, непосредственно пообщаться с практикующими врачами и помочь друг другу в оформлении этически корректных научных статей. Примечательно, что ККР официально одобрила этический кодекс, который нацелен на обеспечение прозрачности в отношении конфликта интересов, добросовестности в проведении научных исследований и представлении их результатов, что, несомненно,

поможет в укреплении здоровья пациентов в регионе. В ККР постоянно расширяется база образовательных онлайн-ресурсов и ссылок на ведущие русско- и англоязычные ревматологические журналы, размещенные в открытом доступе.

Особо следует отметить, что ККР налаживает тесные связи с ведущими ревматологическими центрами и отдельными специалистами из России, Беларуси, Украины, Кыргызстана, Узбекистана и ряда других стран. Открыта секция почетных иностранных членов, в которую вошел научный консультант, что имеет целью более тесное взаимодействие ККР с другими общественными организациями, вовлечение почетных членов в модули онлайн-курсов обучения, а также активное участие в региональных научных исследованиях. Определенное место в работе ККР будет отведено оформлению отвечающих этическим требованиям научных статей и учебных пособий без копирования текста и графики. В перспективе возможны также совместные мероприятия ККР, АРР, LEAR, Американской коллегии ревматологов (ACR) и Азиатско-Тихоокеанской лиги ревматологов (APLAR). Сфера интересов ККР будет расширяться за счет юридической поддержки членов ассоциации (в том числе введения «Страхования от врачебной ошибки» ее членов), разбора и профилактики профессиональных ошибок, организации «Школ ревматологов» для терапевтов, ортопедов и врачей других специальностей. Надо отметить, что в Казахстане задачи по усилению роли неправительственного сектора, в том числе профессиональных ассоциаций в здравоохранении, обозначены в «Плане нации: 100 конкретных шагов по реализации 5 институциональных реформ» главы государства Н.А. Назарбаева, а также нашли отражение в государственной программе развития здравоохранения на 2016–2019 гг. «Денсаулык». В будущем часть функций Министерства здравоохранения Казахстана, таких как аттестация медицинских работников, аккредитация медицинских организаций, разработка клинических протоколов и медицинских стандартов, планируется полностью передать в ведение профессиональных медицинских ассоциаций.

Таким образом, чтобы соответствовать требованиям сегодняшнего дня, предъявляемым мировым научным сообществом, необходимо интенсивное налаживание профессионального сотрудничества ревматологов на евразийском пространстве, которое может быть реализовано в рамках LEAR.

Почему для лечения ревматоидного артрита не применяются рекомендуемые дозы метотрексата: кто виноват и что делать?

Муравьев Ю.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев;
muravyu@mail.ru

Contact:
Yuri Muravyev;
muravyu@mail.ru

Поступила 30.09.16

Дискуссия посвящена проблеме применения рекомендуемых для лечения ревматоидного артрита доз метотрексата в рандомизированных клинических сравнительных с генно-инженерными биологическими препаратами исследованиях.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; метотрексат; рандомизированные клинические исследования; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Насонов ЕЛ. Почему для лечения ревматоидного артрита не применяются рекомендуемые дозы метотрексата: кто виноват и что делать? Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):112-114.

WHY ARE THE RECOMMENDED METHOTREXATE DOSES NOT USED FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS: WHO IS GUILTY AND WHAT TO DO?

Muravyev Yu.V.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

The paper discusses the use of the recommended methotrexate doses for the treatment of rheumatoid arthritis in the randomized clinical comparative trials with biological agents.

Key words: rheumatoid arthritis; methotrexate; randomized clinical trials; biological agents.

For reference: Muravyev YuV, Nasonov E.L. Why are the recommended methotrexate doses not used for the treatment of rheumatoid arthritis: Who is guilty and what to do? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):112-114 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-112-114>

Недавно опубликованный обзор работ, сравнивающих лечебный эффект метотрексата (МТ) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при ревматоидном артрите (РА), вызвал большой интерес, поскольку его авторы уделили особое внимание дозам и способам применения МТ [1]. В связи с тем что МТ сопоставлялся с ГИБП, резонно было установить, достаточно ли была его доза для достижения цели лечения [1]. Идентифицировав 3276 ссылок и отобрав 13 исследований, в которых сообщалось о максимальных дозах и был указан режим применения МТ, авторы установили, что максимальная доза МТ в форме таблеток, используемого в качестве препарата сравнения, не превышала 20 мг/нед, а в исследовании с инъекционной формой МТ максимальная доза препарата не превышала 15 мг/нед. Эти данные позволили J. Duran и соавт. сделать заключение о том, что МТ при сравнении с ГИБП назначался в субоптимальной дозе, а следовательно, полученные результаты вызывают определенные сомнения. Логично согласиться с мнением авторов о недостаточности дозы МТ, применявшейся в этих работах, поскольку их дизайн обусловлен стремлением показать преимущество ГИБП. Предвзятость мотивации объясняется тем, что все эти исследования спонсировались компаниями, производящими новые ГИБП. Однако, несмотря на очевидную прозрачность

вышеизложенной аргументации, у некоторых исследователей возникли возражения, которые представлены в виде передовой статьи J.M. Kremer [2]. В основном они касались рекомендаций относительно максимальной недельной дозы МТ 25–30 мг для лечения РА, которые были получены в результате процедуры Delphi и представляют мнение экспертов лучше, чем данные тщательно проведенных исследований [3]. При обсуждении мнения экспертов высказано недоверие различию в клиническом ответе между недельными дозами МТ 20 и 25 мг. При этом J.M. Kremer отмечает, что ему не известны исследования, в которых больные, получавшие вышеуказанные дозы, нуждались в более высокой дозе и достигали в дальнейшем заметного улучшения, не испытывая дополнительно каких-либо возможных клинических и лабораторных неблагоприятных реакций (НР). С его точки зрения, несомненно, имеется немало больных РА, у которых высокие дозы МТ не вызывают НР, но у многих – все-таки вызывают, что, по-видимому, может быть объяснено индивидуальным полиморфизмом фолатного метаболизма [4, 5]. Поэтому подход «один размер в пору всем» не имеет смысла и для достижения особой целевой недельной дозы МТ необходимо исследование больных с идентичной фолатной генетикой, что в настоящее время не реально. Следовательно, невозможно зара-

нее, до появления стоматита, нарастания уровней печеночных трансаминаз, возникновения летаргии, желудочно-кишечных симптомов и синдрома «не ясной головы», определить, могут ли развиваться такие НР при повышении дозы МТ с 19 до 25 мг/нед. В заключение своих возражений он еще раз подчеркивает, что нет данных о том, что повышение недельной дозы применяемого МТ при РА с 20 до 25 мг связано с преобладанием эффективности над токсичностью. Поэтому рекомендации специалистов о максимальной недельной дозе МТ [3], по его мнению, научно не обоснованы [2]. В перекрестном исследовании, при переводе с таблетированной на парентеральную лекарственную форму МТ, достигнут больший лечебный эффект без увеличения числа НР [6]. Поэтому отсутствие парентерального применения МТ можно считать наиболее важным потенциальным источником явной предвзятости в сравнительных с ГИБП исследованиях. На вопрос о нарастании числа НР при лечении МТ в дозе свыше 20 мг/нед у больных ранним РА недавно опубликован ответ: только у 3 из 112 больных, получавших МТ парентерально в дозе >20 мг/нед, препарат отменен из-за НР [7]. Да и в своей передовой Ж.М. Кремер цитирует работу, в которой показано, что распространенность НР среди больных, получающих МТ 25 мг/нед, незначительно отличается от частоты НР у получающих препарат в дозе 15 мг/нед [5]. Сопоставление двух режимов стартового дозирования: 15 и 25 мг/нед – не выявило различий в числе отмен или уменьшении дозирования в группах [3]. В дополнение к двум рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ), в которых показана большая эффективность подкожного применения МТ [8, 9]; множественные наблюдательные исследования подтвердили эти данные [10, 11]. Следует признать, что применение МТ в рекомендуемых дозах не распространено, но крайней мере в США, но это не оправдывает назначение субоптимальных доз МТ в сравнительных исследованиях.

Ж.М. Кремер [12] в дискуссии с J. Duran и соавт. [13] подчеркивает причастность отраслевой промышленности к методологии сравнительных РКИ, поскольку цитируемая ими публикация М.Н. Schiff и соавт. [6], с указанием, что подкожное применение МТ в высоких дозах не связано с нарастанием НР, спонсировалась компанией, производящей эту лекарственную форму МТ. Получается, что они селективно и очень хорошо цитируют результаты исследований, спонсируемых фармацевтическими компаниями и поддерживающих их позицию, но подозревают предвзятость в элементах дизайна в исследованиях, спонсируемых другими фармацевтическими компаниями. При этом Ж.М. Кремер подтверждает, что был соавтором исследований, в которых показано, что парентеральное применение МТ связано с улучшением биодоступности препарата и поэтому более эффективно, но еще раз подчеркивает, что отсутствуют иссле-

дования, показавшие преимущественную пользу от повышения дозы парентерально применяемого МТ с 20 до 25 мг/нед без нарастания частоты НР, превосходящих эффективность. Однако в клинической практике применяемая доза МТ, как правило, колеблется от 7,5 до 30 мг/нед, поскольку для оптимального контроля активности РА разным больным необходимы разные дозы и часто назначаемая ревматологами стартовая доза МТ в 10 мг/нед, которая нередко может быть оптимальной, у определенных больных является недостаточной, что требует ее увеличения [14].

Согласно обновленным рекомендациям Европейской антиревматической лиги (The European League Against Rheumatism, EULAR), важным аспектом лечения РА является оптимизация дозы МТ [15], а также понимание того, что максимальный лечебный эффект в результате его назначения достигается только через 4–6 мес [16–20]. В этом отношении оптимальную дозу МТ (25–30 мг/нед в сочетании с фолиевой кислотой) следует сохранять не менее 8 нед, что является важным для успешного лечения [3]. Весьма убедительным оказалось исследование, в котором участвовали 132 ревматолога из 14 стран. Оказалось, их согласие с рекомендациями EULAR не означало, что они будут применять их в клинической практике, даже после специального обучения [21]. В настоящее время МТ является «золотым стандартом без стандартизации» [22]. Только заполнив пробел в наших знаниях по применению МТ, мы сможем оптимизировать его назначение в клинической практике и улучшить здоровье больных РА.

Таким образом, отвечая на вопросы, поставленные в заглавии нашей статьи, можно отметить, что виноваты предвзятое отношение к недельной дозе МТ в сравнительных с ГИБП исследованиях, недостаточная приверженность практикующих ревматологов выполнению рекомендаций EULAR.

Поэтому целесообразно проведение независимых (двойных слепых) сравнительных многоцентровых исследований лечебного эффекта и НР МТ, назначаемого больным РА в форме раствора для подкожного применения в недельной дозе, равной 20 и 25 мг. Полученные результаты позволят ответить как на вопрос «Кто виноват?», так и на вопрос «Что делать?».

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за представление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Duran J, Bockorny M, Dalal D, et al. Methotrexate dosage as a source of bias in biologic trials in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1595-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209383
2. Kremer JM. Bias? Not so fast. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1581-2. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209505
3. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1086-93. doi: 10.1136/ard.2008.094474

4. Dervieux T, Greenstein N, Kremer J. Pharmacogenomic and metabolic biomarkers in the folate pathway and their association with methotrexate effects during dosage escalation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3095-103. doi: 10.1002/art.22129
5. Wessels JA, de Vries-Bouwstra JK, Heijmans BT, et al. Efficacy and toxicity of methotrexate in early rheumatoid arthritis are associated with single nucleotide polymorphisms in genes coding for folate pathway enzymes. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1087-95. doi: 10.1002/art.21726
6. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1549-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205228
7. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1003-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206504
8. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:73-81. doi: 10.1002/art.23144
9. Islam MS, Haq SA, Islam MN, et al. Comparative efficacy of subcutaneous versus oral methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Mymensingh Med J.* 2013;22:483-8.
10. Müller RB, von Kempis J, Haile SR, et al. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:28-34. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.009
11. Gunn J, Panopolou A, Steuer A. Efficacy and tolerability of subcutaneous methotrexate for inflammatory arthritis: a retrospective observational cohort study [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2014;66:S1079.
12. Kremer JM. Let's re-examine these MTX points once again. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):e54. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209834
13. Duran J, Felson DT. Why methotrexate suboptimal dosing is a potential source of bias in biologic drugs clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):e53. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209791
14. Nair SC, Jacobs JW, Bakker MF, et al; Utrecht Arthritis Cohort Study Group. Determining the lowest optimally effective methotrexate dose for individual RA patients using their dose response relation in a tight control treatment approach. *PLoS One.* 2016 Mar 17;11(3):e0148791. doi: 10.1371/journal.pone.0148791
15. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
16. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study – A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26-37. doi: 10.1002/art.21519
17. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3432-43. doi: 10.1002/art.20568
18. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:675-81. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15640-7
19. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:39-46. doi: 10.1136/ard.2010.137703
20. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1870-7. doi: 10.1136/ard.2008.101121
21. Gvozdenovic E, Allaart C, van der Heijde D, et al. When rheumatologists report that they agree with a guideline, does this mean that they practise the guideline in clinical practice? Results of the International Recommendation Implementation Study (IRIS). *RMD Open.* 2016 Apr 28;2(1):e000221. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000221
22. Kay J, Westhovens R. Methotrexate: the gold standard without standardisation. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jul;68(7):1081-2. doi: 10.1136/ard.2008.102822

**Ответы на вопросы к лекции
Л.П. Ананьевой
«Интерстициальное поражение легких,
ассоциированное с системной
склеродермией (прогрессирующим
системным склерозом)»**

(с. 95):

- 1 - Б
- 2 - А
- 3 - В
- 4 - В
- 5 - Ж
- 6 - А

Профессорский форум и пленум правления Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»

3–4 февраля 2017 г. в г. Ярославле был проведен посвященный вопросам преподавания ревматологии в XXI в. Профессорский форум, организованный Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России» (АРР) при участии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», ФГБУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, и очередной пленум правления АРР.

С приветствием в адрес участников форума обратились заместитель председателя правительства Ярославской области В.Г. Костин, ректор Ярославского государственного медицинского университета проф. А.В. Павлов, президент Ярославского государственного медицинского университета академик РАН Ю.В. Новиков, директор Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области Р.Р. Сайтгареев. Участников форума поздравил президент Российского научного медицинского общества терапевтов академик РАН А.И. Мартынов.

В работе форума приняли участие более 70 заведующих кафедрами и профессоров, преподающих терапию и ревматологию в медицинских вузах и на факультетах повышения квалификации врачей, а также ведущие ревматологи и терапевты Белоруссии (Н.А. Мартусевич), Казахстана (Г.А. Тогизбаев, Ч. Баймухамедов), Киргизии (О.В. Лобаченко), Узбекистана (М.З. Ризамухамедова), члены Евразийской лиги ревматологов (LEAR).

Заседания форума велись в формате круглого стола и были посвящены обсуждению ключевых подходов к преподаванию специальности «Ревматология» для врачей ревматологов и терапевтов, унификации материалов лекций и практических занятий на основе российского и международного опыта, а также национальных клинических рекомендаций.

Работу форума открыл академик РАН Е.Л. Насонов с докладом «Вызовы XXI века: вопросы преподавания основных понятий ревматологии», в котором был обобщен мировой опыт преподавания ревматологии в мире, сформулированы основные цели и задачи последилового образования ревматологов и терапевтов, направленные на раннюю диагностику и рациональную терапию социально значимых ревматических болезней.

Опыт преподавания проблем **фармакотерапии ревматических заболеваний**, включая симптоматическую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), лечения коморбидной инфекции и стратегии вакцинации поделились академик РАН Е.Л. Насонов (Москва), академик РАН В.И. Мазуров (Санкт-Петербург), д.м.н. Д.И. Абдулганиева (Казань), д.м.н. Б.С. Белов (Москва), д.м.н. А.Е. Каратеев (Москва).

Вопросы преподавания проблем **ревматоидного артрита (РА)** были представлены в сообщениях академика РАН Е.Л. Насонова (Москва), академика РАН В.И. Мазурова (Санкт-Петербург), д.м.н. Д.Е. Каратеева (Москва), проф. Н.В. Чичасовой (Москва), проф. В.Н. Сороцкой (Тула), проф. Е.В. Жилиева (Москва), проф. Н.И. Коршунова (Ярославль). Докладчики акцентировали внимание на возможностях ранней диагностики РА, в первую очередь основанной на тесном взаимодействии терапевтов, ревматологов и пациентов, рациональном применении БПВП и ГИБП для достижения ремиссии заболевания в рамках стратегии «Лечение до достижения цели».

Большой интерес вызвали выступления проф. А.П. Реброва (Саратов), проф. А.М. Лида (Санкт-Петербург), проф. А.А. Клименко (Москва), к.м.н. С.П. Якуповой (Казань), проф. Н.И. Коршунова (Ярославль), д.м.н. Т.В. Коротаевой (Москва), проф. В.В. Бадюкина (Москва), проф. Л.В. Меньшиковой (Иркутск), посвященные актуальным подходам к преподаванию проблем **спондилоартрита и псориазического артрита**. Всеми докладчиками подчеркивалось, что распространение знаний, касающихся диагностики и лечения спондилоартритов, относится к числу важнейших задач преподавания ревматологии в начале XXI в., что во многом

связано с огромной социальной значимостью этой патологии, объединяющей ревматологов с терапевтами, дерматологами, неврологами, травматологами-ортопедами, учеными, занимающимися проблемами генетической предрасположенности и иммунопатологии хронических воспалительных заболеваний человека.

Другие заседания круглого стола включали обсуждение актуальных вопросов преподавания терапевтических аспектов **остеоартрита** (д.м.н. Л.И. Алексеева, Москва; проф. А.М. Лида, Санкт-Петербург; проф. Т.А. Раскина, Кемерово) и **подагры** (академик РАН В.И. Мазуров, Санкт-Петербург; к.м.н. М.С. Елисеев, Москва; проф. И.М. Марусенко, Петрозаводск; к.м.н. М.С. Петрова, Санкт-Петербург). Эти заболевания чрезвычайно широко распространены в популяции и затрагивают проблемы коморбидности в ревматологии. Рациональная диагностика, профилактика и лечение остеоартрита и подагры особенно ярко подчеркивают мультидисциплинарные основы ревматологии в XXI в.

Опыт преподавания наиболее сложных разделов современной ревматологии, связанных с диагностикой и лечением системных заболеваний соединительной ткани, таких как системная красная волчанка, системная склеродермия и др., поделились проф. С.К. Соловьев (Москва), д.м.н. Т.В. Попкова (Москва), проф. Л.П. Ананьева (Москва), проф. Л.А. Князева (Курск). С программной лекцией «Лихорадки при ревматических заболеваниях» выступил проф. А.В. Гордеев (Москва).

В заключение участники форума обменялись практическим опытом и обсудили дискуссионные вопросы преподавания ревматологии для студенческой аудитории и в рамках последилового образования ревматологов и терапевтов. В обсуждении приняли участие академик РАН А.И. Мазуров (Санкт-Петербург), проф. С.С. Якушин (Рязань), к.м.н. С.П. Якупова (Казань), проф. М.З. Каневская (Москва), проф. С.Е. Мясоедова (Иваново), проф. А.А. Клименко (Москва), проф. Н.И. Коршунов (Ярославль), проф. Л.В. Меньшикова (Иркутск) и проф. Ч. Баймухамедов (Казахстан).

Заседание пленума правления Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» было посвящено подготовке к VII Съезду ревматологов России. На заседании присутствовало 40 участников от списочного состава 68 членов правления АРР. Согласно уставу АРР, имеющийся кворум пленума правления АРР позволил обсудить и принять организационные и процедурные вопросы по проведению VII Съезда и выборов президента АРР. В состав президиума пленума правления АРР вошли президент АРР Е.Л. Насонов, первый вице-президент АРР В.И. Мазуров (председатель пленума), вице-президент АРР А.А. Баранов, генеральный секретарь АРР В.Н. Амирджанова, председатель контрольно-ревизионной комиссии АРР В.Н. Сороцкая (счетная комиссия пленума), юрист АРР Т.А. Филимонов. Пленум правления АРР единогласно постановил провести VII Съезд ревматологов России 26–28 апреля 2017 г. в г. Москве. В соответствии с уставом АРР и распоряжением Минюста России для проведения выборов единогласно было утверждено «Положение о президенте АРР», которое регламентирует порядок выдвижения кандидатур на должность президента АРР, процедуру и форму (открытым голосованием) его избрания на VII Съезде. Единогласно члены правления АРР утвердили нормы представительства делегатов от зафиксированных в уставе и утвержденных Минюстом России региональных отделений на VII Съезд ревматологов России. В рамках программы пленума правления президент АРР академик РАН Е.Л. Насонов представил отчет о своей работе за прошедшие четыре года (с 2013 по 2017 г.), который был единогласно одобрен членами правления АРР. Подавляющим большинством голосов пленум правления АРР выдвинул кандидатуру академика РАН Е.Л. Насонова на пост президента АРР на следующий срок для открытого голосования на VII Съезде ревматологов России. Другие кандидатуры на пост президента АРР членами правления АРР поддержаны не были. С протоколом пленума правления и результатами голосования можно будет ознакомиться на сайте АРР www.rheumatolog.ru.

Генеральный секретарь АРР, д. м. н. В.Н. Амирджанова

Список мероприятий по ревматологии на 2017 г.

- 09–11.03 – Конференция «Дискуссионные проблемы в ревматологии и в области аутоиммунитета» (CORA 2017)
Болонья, Италия
- 22–24.03 – XIV Всероссийская школа ревматологов им. академика В.А. Насоновой «Клинические рекомендации по диагностике и лечению ревматических заболеваний – 2017»
Москва, Россия
- 23–26.03 – Всемирный конгресс по остеопорозу, остеоартриту и мышечно-костным болезням (WCO-IOF-TSCEO Florence 2017)
Флоренция, Италия
- 14.04 – «Салиховские чтения». Профессорский форум
Казань, Россия.
- 20–21.04 – Ежегодная научно-практическая конференция ревматологов Москвы и Московской области «Проблемы современной ревматологии»
Москва, Россия
- 26–28.04 – VII Съезд ревматологов России
Москва, Россия
- 27–28.04 – VI Международный конгресс по изучению состояния кости и проблемы саркопении
Барселона, Испания
- 27–28.04 – Европейский форум по изучению антифосфолипидных антител
Нанси, Франция
- 27–30.04 – Всемирный конгресс по остеопорозу
Лас-Вегас, США
- 13–16.05 – XLIV Европейский конгресс Общества по изучению кальцификации тканей (ECTS-2017)
Зальцбург, Австрия
- 10–13.06 – VIII Международная конференция по изучению состояния костной ткани у детей (ICC BH)
Вюрцбург, Германия
- 14–17.06 – Ежегодный Европейский конгресс по ревматологии
Мадрид, Испания
- 08–13.07 – XXVI Конгресс Международного общества по тромбозу и гемостазу
Берлин, Германия
- 27–30.08 – XIII Международная конференция по несовершенному (дефектному) остеогенезу
Осло, Норвегия
- 13–15.09 – Дни ревматологии – 2017 в Санкт-Петербурге
Санкт-Петербург, Россия
- 20–21.09 – Международная конференция «Ревмоортопедия XXI века. Хирургия верхней конечности»
Москва, Россия
- 18–20.10 – Научно-практическая конференция с международным участием ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Москва, Россия
- 03–08.11 – Ежегодный конгресс Американской коллегии ревматологов
Сан-Диего, США
- 01–02.12 – Научно-практическая конференция по ревматологии Сибирского федерального округа с заседанием экспертов Совета главных ревматологов федеральных округов по ревматологии
Новосибирск, Россия
- 14–15.12 – Насоновские чтения
Тула, Россия

ПЕРЕДОВАЯ

Алекберова З.С.

Болезнь Бехчета: этнос и семейная агрегация 3 (244)

Бекетова Т.В.

Значение Национального регистра больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами как инновационного инструмента персонализированной индукционной и поддерживающей терапии 5 (499)

Каратеев А.Е., Гонтаренко Н.В., Цурган А.В.

Коморбидная патология пищеварительной системы у больных ревматическими заболеваниями: не только НПВП-гастропатия 4 (382)

Кузьмина Н.Н., Белов Б.С., Медынцева Л.Г.

Острая ревматическая лихорадка в XXI веке – проблема, которую забывать нельзя 1 (5)

Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л.

Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные 2 (122)

Решетняк Т.М.

Исследования, посвященные антифосфолипидному синдрому, в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» – основные достижения (к 40-летию Диссертационного совета) 6 (614)

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Бекетова Т.В., Волков М.Ю.

Международные рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом – 2015 2 (129)

Бекетова Т.В., Сатыбалдыев А.М., Денисов Л.Н.

Международные рекомендации по ведению больных гигантоклеточным артериитом и ревматической полимиалгией: итоги 2015 года 4 (390)

Белов Б.С., Кузьмина Н.Н., Медынцева Л.Г., Бабаева А.Р., Шостак Н.А., Жилев Е.В., Мясоедова С.Е., Раскина Т.А., Якупова С.П., Сороцкая В.Н., Оттева Э.Н.

Диагностика острой ревматической лихорадки 4 (395)

Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш., Бугрова О.В., Дыдыкина И.С., Дубиков А.И., Меньшикова Л.В., Пешехонова Л.К., Ребров А.П., Торгашин А.Н., Трофимов Е.А., Якупова С.П., Зонина Е.В., Брюйер О., Купер С., Реджинстер Ж., Князева Л.А.

Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту 6 (641)

Насонов Е.Л.

Биоаналоги в ревматологии 6 (628)

Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Баринов А.Н., Барулин А.Е., Давыдов О.С., Данилов А.Б., Журавлева М.В., Заводовский Б.В., Копенкин С.С., Кукушкин М.Л., Парфенов В.А., Страхов М.А., Тюрин В.П., Чичасова Н.В., Чорбинская С.А.

Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус 3 (247)

Эрдес Ш.Ф.

Обновленные рекомендации ASAS-EULAR для аксиального спондилоартрита 5 (508)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Черкасова М.В., Насонов Е.Л.

Роль матриксной металлопротеиназы 3 в прогнозировании эффективности терапии раннего ревматоидного артрита (исследование РЕМАРКА) 1 (38)

Авдеева А.С., Рубцов Ю.П., Попкова Т.В., Дыйканов Д.Т., Насонов Е.Л.

Особенности фенотипа Т-регуляторных клеток при раннем ревматоидном артрите 6 (660)

Алексеева Л.И., Алексеев В.В., Баринов А.Н., Насонов Е.Л., Сингх Г.

Новые подходы к лечению неспецифической боли в нижней части спины 1 (16)

Алексеева О.Г., Северинова М.В., Смирнов А.В., Демидова Н.В., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Глухова С.И., Волков А.В., Насонов Е.Л.

Взаимосвязь ультразвуковых признаков воспаления суставов и рентгенологического прогрессирования у пациентов с ревматоидным артритом 3 (304)

Антелава О.А., Хелковская-Сергеева А.Н., Чичасова Н.В., Раденска-Лоповок С.Г., Глухова С.И.

Миозит, ассоциированный со злокачественными опухолями 3 (289)

Асеева Е.А., Дубиков А.И., Левашева Л.А., Койлубаева Г.М., Джетыбаева М.К., Эралиева В.Т., Каримова Э.Р., Исаева Б.Г., Калькова М.Б., Сапарбаева М.М., Исаева С. М., Омарбекова Ж.И., Соловьева Е.С., Решетняк Т.М., Клюквина Н.Г., Попкова Т.В., Кошелева Н.М., Лисицына Т.А., Панафидина Т.А., Герасимова Е.В., Середавкина Н.В., Кондратьева Л.В., Матьянова Е.В., Цанян М.Э., Меснякина А.А., Летунович М.В., Лопатина Н.Е., Никишина Н.Ю., Федина Т.П., Сажина Е.Г., Глухова С.И., Соловьев С.К., Насонов Е.Л.

Регистр пациентов с системной красной волчанкой, Евразийская когорта (РЕНЕССАНС) 5 (520)

Асеева Е.А., Соловьев С.К., Клюквина Н.Г., Попкова Т.В., Койлубаева Г.М., Решетняк Т.М., Кошелева Н.М., Лисицына Т.А., Панафидина Т.А., Герасимова Е.В., Середавкина Н.В., Кондратьева Л.В., Соловьева Е.С., Цанян М.Э., Матьянова Е.В., Летунович М.В., Лопатина Н.Е., Никишина Н.Ю., Федина Т.П., Сажина Е.Г., Глухова С.И.

Необратимые органые повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС) 4 (404)

Асеева Е.А., Соловьев С.К., Меснякина А.А., Решетняк Т.М., Лопатина Н.Е., Глухова С.И., Насонов Е.Л.

Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике 1 (31)

- Ахмедов Х.С.*
Особенности состояния иммунного статуса при ревматоидном артрите в зависимости от климато-географических и экологических зон Узбекистана 2 (183)
- Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.*
Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010–2014 гг. 3 (266)
- Бекетова Т.В., Фролова Н.Ф., Столяревич Е.С., Волков М.Ю., Котенко О.Н., Александрова Е.Н.*
Проблемы диагностики и лечения АНЦА-ассоциированных системных васкулитов: в фокусе АНЦА-негативный рауси-иммунный гломерулонефрит 5 (543)
- Борисова М.А., Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Аронова Е.С., Глухова С.И., Насонов Е.Л.*
Сравнительная оценка эффективности и безопасности абатацепта у пациентов с разной длительностью ревматоидного артрита 6 (667)
- Бугрова О.В., Нагорнова К.А., Артемова Н.Э.*
Состояние костного метаболизма и его регуляция у больных анкилозирующим спондилитом 5 (527)
- Гусева И.А., Демидова Н.В., Сорока Н.Е., Лучихина Е.Л., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Лукина Г.В., Федоренко Е.В., Аронова Е.С., Самаркина Е.Ю., Трофимов Д.Ю., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.*
Исследование полиморфизмов генов-кандидатов иммунного ответа как маркеров риска развития ревматоидного артрита и продукции аутоантител 1 (21)
- Добровольская О.В., Торопцова Н.В.*
Остеопороз: оценка риска возникновения повторных малотравматичных переломов у женщин в постменопаузе 1 (44)
- Ершова О.Б., Белова К.Ю., Барышева Ю.В., Ганерт О.А., Калугина В.В., Назарова А.В., Новикова И.В., Романова М.А., Симицына О.С.*
Многофакторность развития остеопороза: обзор научных исследований кафедры терапии Института последипломного образования Ярославского государственного медицинского университета 2 (187)
- Каратеев А.Е., Гонтаренко Н.В., Цурган А.В., Абрамкин А.А., Воробьева Л.Д., Буханова Д.В.*
Вирусные гепатиты В и С как коморбидная патология при ревматических заболеваниях: анализ данных клиники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за 4 года 3 (318)
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В., Гриднева Г.С., Лукина Г.В., Канонирова М.А., Муравьев Ю.В., Касумова К.А., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Авдеева А.С., Насонов Е.Л.*
Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА) 2 (138)
- Койлубаева Г.М., Асеева Е.А., Соловьев С.К., Решетняк Т.М., Насонов Е.Л., Джумагулова А.С., Эралиева В.Т., Каримова Э.Р., Джайлобаева К.А.*
Клинические проявления, варианты течения и исходы системной красной волчанки у жителей Кыргызстана 4 (432)
- Комарова Е.Б., Ребров Б.А.*
Изменения уровней ангиотензина II, альдостерона и фактора роста фибробластов у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинических особенностей 2 (171)
- Крылов М.Ю., Егорова О.Н., Белов Б.С.*
Генетические аспекты панникулитов в российской популяции (пилотное исследование) 5 (553)
- Крылов М.Ю., Никитинская О.А., Самаркина Е.Ю., Демин Н.В., Торопцова Н.В., Насонов Е.Л.*
Генетические полиморфизмы фарнезил-дифосфат синтазы (FDPS) и геранилгеранил-дифосфат синтазы (GGSP1) и эффективность терапии бисфосфонатами у российских женщин с постменопаузальным остеопорозом: пилотное исследование 1 (49)
- Крылов М.Ю., Никитинская О.А., Самаркина Е.Ю., Демин Н.В., Торопцова Н.В.*
Поиск генетических маркеров, определяющих эффективность терапии бисфосфонатами у российских женщин с постменопаузальным остеопорозом: пилотное исследование 4 (412)
- Лисицына Т.А., Давыдова Г.А., Хатагова З.Р., Катаргина Л.А., Алекберова З.С.*
Оценка активности увеита с помощью индекса BOS24 у пациентов с болезнью Бехчета 6 (681)
- Маслянский А.Л., Жебрун Д.А., Титов А.Г., Патрухин А.П., Костарева А.А., Гольцева И.С., Толоян Арег А.*
Сравнение диагностической информативности определения мРНК некоторых гомеостатических и провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке больных ревматоидным артритом 1 (10)
- Меснянкина А.А., Соловьев С.К., Александрова Е.Н., Алексанкин А.П., Асеева Е.А., Насонов Е.Л.*
Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой 3 (281)
- Муравьев Ю.В., Мазуров В.И., Насонов Е.Л.*
Мультицентровое открытое рандомизированное сравнительное 12-недельное исследование эффективности и безопасности при ревматоидном артрите метотрексата в форме концентрированного раствора для подкожного введения и в форме таблеток в дозе 15 мг/нед 2 (175)
- Насонов Е.Л., Зонина Е.В., Иванова О.Н., Князева Л.А., Мазуров В.И., Самигуллина Р.Р., Марусенко И.М., Несмеянова О.Б., Плаксина Т.В., Сизиков А.Э., Кречикова Д.Г., Петроченкова Н.А., Шаповалова Ю.С., Сорока Н.С., Пиманов С.И., Пристром А.М., Кундер Е.В., Черняева Е.В., Еремеева А.В., Иванов Р.А.*
Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артритe (исследование BIORA) 5 (510)
- Наумцева М.С., Белов Б.С., Александрова Е.Н., Тарасова Г.М., Новиков А.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Черкасова М.В., Муравьев Ю.В.*
Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения 6 (674)
- Нестерович И.И., Ночевная К.В., Рабик Ю.Д., Сперанская А.А., Золотницкая В.П., Амосова Н.А., Ким Ю.Е., Амосов В.И., Власов Т.Д., Трофимов В.И.*
Комплексная клинико-инструментальная оценка поражения легких у больных ревматоидным артритом 5 (535)

- Овсянникова О.Б., Ананьева Л.П., Лесняк В.Н., Конева О.А., Старовойтова М.Н., Десинова О.В.*
Динамические изменения индекса активности и суммарного индекса тяжести у больных системной склеродермией и интерстициальным поражением легких за 5-летний период наблюдения 3 (312)
- Панафидина Т.А., Сохова М.А., Попкова Т.В., Черкасова М.В., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л.*
Клиническое значение концентраций лигандов BAFF и APRIL при системной красной волчанке 2 (145)
- Петров А.В., Заяева А.А., Матвеева Н.В.*
Динамика структурно-функциональных показателей состояния артерий миокарда у больных ревматоидным артритом при лечении метотрексатом и гидроксихлорохином на протяжении 4-летнего периода наблюдения 3 (299)
- Раскина Т.А., Королева М.В., Малышенко О.С.*
Динамика минеральной плотности кости на фоне четырехлетней терапии ритуксимабом и метотрексатом у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом 5 (530)
- Саад Е.О., Ананьева Л.П., Новикова Д.С., Алекперов Р.Т.*
Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при системной склеродермии и их связь со структурными изменениями сердца 6 (687)
- Салугина С.О., Фёдоров Е.С., Кузьмина Н.Н., Каменец Е.А., Захарова Е.Ю.*
Аутовоспалительные заболевания в ревматологии – российский опыт 3 (271)
- Сатыбалдыева М.А., Решетняк Т.М., Середавкина Н.В., Глухова С.И., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.*
Факторы риска развития венозных тромбозомболических осложнений у больных ревматоидным артритом 4 (398)
- Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Конева О.А., Овсянникова О.Б., Алекперов Р.Т., Черкасова М.В., Александрова Е.Н., Ананьева Л.П.*
Профиль аутоантител при системной склеродермии 4 (418)
- Удачкина Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Кириллова И.Г., Горбунова Ю.Н., Маркелова Е.И., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Демидова Н.В., Канонирова М.А., Лукина Г.В., Волков А.В., Насонов Е.Л.*
Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения) 2 (164)
- Цветкова Е.С., Денисов Л.Н., Оттева Э.Н., Дубиков А.Н., Якупова С.П., Иванова О.Н., Коришунов Н.И., Вайсберг А.Р., Абышев Р.А., Тартынов А.В., Насонов Е.Л.*
Открытое многоцентровое наблюдательное исследование эффективности, переносимости и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата амтолметина гуацила у пациентов с остеоартритом коленных суставов и диспепсией 6 (654)
- Четина Е.В., Демидова Н.В., Каратеев Д.Е., Маркова Г.А., Макаров М.А., Коломацкий В.В., Логунов А.Л., Нарышкин Е.А., Липина М.М., Макаров С.А., Кузин А.Н.*
Ассоциация экспрессии генов в крови больных ревматоидным артритом с клиническими и лабораторными показателями до и после терапии метотрексатом 2 (155)
- Четина Е.В., Маркова Г.А., Таскина Е.А., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И., Коломацкий В.В., Макаров М.А., Логунов А.Л., Макаров С.А., Кузин А.Н.*
Молекулярные механизмы регуляции боли у больных остеоартрозом 4 (424)
- ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**
Антелава О.А.
Полиммиозит/дерматомиозит: дифференциальная диагностика 2 (191)
- Насонов Е.Л.*
Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации 5 (557)
- Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф.*
Диагностика воспалительных изменений осевого скелета при анкилозирующем спондилите по данным магнитно-резонансной томографии 1 (53)
- ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ**
Авдеева А.С., Рубцов Ю.П., Дыйканов Д.Т., Насонов Е.Л.
Клинико-патогенетическое значение Foxp3+ регуляторных Т-клеток при ревматоидном артрите 4 (442)
- Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л.*
Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров 3 (324)
- Галушко Е.А., Гордеев А.В.*
Концепция «болезни барьерного органа» в патогенезе спондилоартритов 2 (199)
- Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Давыдов О.С.*
Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты 6 (693)
- Корсакова Ю.Л., Денисов Л.Н.*
Эффективность и безопасность нового препарата для лечения псориаза и псориазического артрита – апремиласта 5 (572)
- Насонов Е.Л., Елисеев М.С.*
Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека 1 (60)
- ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ**
Абрамкин А.А.
Влияние коморбидных психических расстройств на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом 3 (339)
- Волков М.Ю.*
Роль Toll-подобных рецепторов и их эндогенных лигандов в патогенезе ревматоидного артрита (обзор литературы) 1 (78)
- Меснянкина А.А.*
Клеточные и молекулярные биомаркеры и потенциальные терапевтические мишени при системной красной волчанке 2 (206)
- Сатыбалдыева М.А.*
Ревматоидный артрит и венозные тромбозомболические осложнения 4 (456)

ОБЗОРЫ

Ананьева Л.П., Александрова Е.Н.

Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение 1 (86)

Бекетова Т.В.

Синдром Когана — новая нозология в современной классификации системных васкулитов. Клиническое наблюдение и обзор литературы 4 (463)

Белов Б.С., Соловьев С.К., Клюквина Н.Г., Тарасова Г.М., Полянская М.В.

Коморбидные инфекции у больных системной красной волчанкой: современное состояние проблемы 4 (469)

Гульнева М.Ю., Носков С.М., Малафеева Э.В.

Оппортунистические микроорганизмы при ревматических заболеваниях 1 (100)

Клюквина Н.Г., Асеева Е.А., Никонорова Н.О., Насонов Е.Л.

Поражение легких при системной красной волчанке: хорошо известные факты и нерешенные вопросы 5 (578)

Кортаева Т.В.

Перспективы применения ингибиторов интерлейкина 17 — нового класса препаратов для таргетной терапии псориатического артрита 3 (346)

Сатыбалдыева М.А., Решетняк Т.М., Насонов Е.Л.

Новые оральные антикоагулянты в терапии антифосфолипидного синдрома 2 (219)

Сокол Е.В., Васильев В.И.

Лечение IgG4-связанного заболевания 3 (352)

Торопцова Н.В., Феклистов А.Ю.

Риск падений у больных ревматоидным артритом 6 (705)

Четина Е.В., Кашееварова Н.Г., Шарипова Е.П.

Функции сигнального пути mTOR в здоровых хондроцитах суставного хряща и при остеоартрозе 5 (590)

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Алекберова З.С., Денисова Е.В., Давыдова Г.А., Хатагова З.Р., Рябина М.В.

Демонстрация клинического случая: поздняя диагностика увеита у девочки с болезнью Бехчета 6 (712)

Калягин А.Н., Аношенкова О.Н., Антипова О.В.

Препараты гиалуроновой кислоты при остеоартрозе: возможности импортозамещения 5 (601)

Морова Н.А., Кропотина Т.В., Арбузова Ю.В.

Синдром Когана. Успех иммуносупрессивной терапии 5 (598)

Муравьев Ю.В., Гриднева Г.И., Раденска-Лоповок С.Г., Харитоновна Н.И.

Реакция со стороны кожных покровов и придатков кожи у больных ревматоидным артритом в период подкожного применения метотрексата: описание трех случаев 4 (478)

Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю., Столяревич Е.С.

Рецидив АНЦА-ассоциированного васкулита после аллотрансплантации почки 1 (105)

ДИСКУССИЯ

Муравьев Ю.В., Муравьева Л.А.

Несвоевременные мысли о применении генно-инженерных биологических препаратов при ревматических болезнях 3 (361)

Муравьев Ю.В., Муравьева Л.А.

Эволюция дискуссионных представлений о лекарственной болезни 4 (482)

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Антелава О.А., Егорова О.Н., Белов Б.С., Раденска-Лоповок С.Г., Хелковская-Сергеева А.Н., Глухова С.И.

Панникулит при дерматомиозите 2 (227)

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Матвеев А.Л., Дубров В.Э., Минасов Б.Ш., Минасов Т.Б., Нехожин А.В.

Экспериментальное профилактическое армирование проксимального отдела бедренной кости при системном остеопорозе — основные вопросы и противоречия в ортопедической практике 2 (233)

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Каратеев А.Е.

Комментарий к статье И.З. Гайдуковой и соавт. «Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов)» 3 (367)

НЕКРОЛОГ

Александр Борисович Зборовский 5 (607)

Валерий Андреевич Мякоткин 2 (239)

Фаина Ивановна Шеменёва 3 (376)

ЮБИЛЕЙ

Владимир Васильевич Бадокин 6 (718)

ИНФОРМАЦИЯ

Эрдес Ш.Ф.

«Обострения» при аксиальном спондилоартрите 3 (370)

Всероссийская конференция «Спондилоартриты в XXI веке», посвященная 75-летию со дня рождения И.Г. Салихова (21–23 апреля 2016 г., Казань) 4 (492)

Итоги III Евразийского конгресса ревматологов (26–27 мая 2016 г., Минск) 4 (487)

Протокол Совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №15 от 24 октября 2015 г. 1 (108)

Протокол Совещания профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Ревматология» №16 от 26 марта 2016 г. 3 (372)

Протокол совещания профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Ревматология» №17 от 22 октября 2016 г. 6 (715)

Совещание экспертов, посвященное обсуждению результатов локального открытого многоцентрового наблюдательного исследования эффективности и безопасности тофацитиниба у больных с активным ревматоидным артритом с неэффективностью базисных противовоспалительных препаратов и выработке рекомендаций по применению тофацитиниба в терапии ревматоидного артрита 4 (485)

Список мероприятий по ревматологии на 2016 г. 1 (113)

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ ЗА 2015 г. 1 (114)